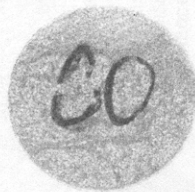


С.А.НОСОВИЦКАЯ
Е.Е.БОРЗУНОВ
Р.М.САФИУЛИН



ПРОИЗВОДСТВО
ТАБЛЕТО

[6]

популярным научно-практическим пособием, по
таблетирования лекарственных порошков.
1 основные принципы таблетирования лекар
томателные вещества, технологический проц
оборудование таблеточных цехов, эксплу
уход за ними, контроль качества табл

гим в книге нашли отражение влияние гидрохимических свойств порошков: формы, смачиваемости, гигроскопичности, а также их относительной плотности порошков, пористости, сыпучести, прессуемости и т. д. Характеристики вспомогательных веществ, применяемых при изготовлении порошков, разрыхляющих и связывающих, разрыхляющих и связывающих и избирательное их применение от свойств препаратов.

писаны общепринятые и новейшие типы оборудования, методы для измельчения, просеивания, смешивания, гранулирования и прессования лекарственных порошков и их смесей. Рассмотрены особенности отдельных стадий технологического процесса аблетирувания: подготовки сырья, сухого смешивания порошков, увлажнения и перемешивания, влажной грануляции, сушки гранул, раздробления сухой массы, опудривания сухих гранул и отбраковки.

Обое внимание уделено правилам эксплуатации таблеток и доз, уходу за ними, а также пресс-инструменту таблеточных presses. Описаны причины, влияющие на износ пресс-инструмента, материалы, форма и допуски матриц и пуансонов и т. д.

Оддельная глава книги посвящена контролю качества таблеток. Описаны методы определения времени распадаемости таблеток, их прочности на давление и истирание, а также приборы, применяемые для этих определений.

Изложенный в книге материал является обобщением специальных фармацевтической, главным образом зарубежной, литературы, а также материала, полученного благодаря собственным исследованиям авторов.

Книга может явиться пособием для работников табачных и химических-фармацевтических заводов, работников научно-исследовательских институтов и фармацевтических школ и вузов.

Книга иллюстрирована 49 рисунками. Источниковая литература приведена по главам. Общий список литературы состоит из 126 источников.

Thank-So Tami Erik

5-1
389-68

Последи две работници
тад не почнаа работи на-рај
за вработување на фирмата

Ихти-бо "Негизима"

Историческое значение произведения заключается в том, что оно является первым в русской литературе произведением, в котором автор впервые попытался изобразить жизнь и быт русского народа в XVIII веке.

В настоящее время выпуск препаратов для лечения онкологических заболеваний составляет 10% всех готовых лекарственных средств, что является одним из ведущих направлений в развитии фармацевтической промышленности.

Такой рост стал возможен благодаря развитию в развитии фармацевтической промышленности. Наиболее трудоемкая часть — изготовление механизованных машин. Это не природа:

[illegible]

Повышение технического уровня фармацевтической технологии и замены их более совершенными промышленностями, освоение производства новых наименований и видов таблеток, новых технологических приемов и методов, новых технологических материалов выдвигает вопрос о повышении квалификации работников таблеточных цехов: мастеров, бригадиров, аппаратчиков для улучшения качества производимых препаратов и контроля.

В комплексе мероприятий по повышению места
технического персонала цехов значительное место
должна занять специальная литература: справочники,

В отечественному производству медицинских таблеток к промышленному производству. В учебниках по технологии галеновых препаратов и лекарственных форм имеются отдельные главы, кратко освещающие вопросы промышленности технологии и аппаратуры таблеточных цехов.

ВВЕДЕНИЕ

Мы поставили своей задачей в научно-популярном изложении осветить процесс производства таблеток, соответствующий современным уровню с учетом своеобразия и достижений отечественной медицинской промышленности.

Настоящее пособие основано на опыте работы отечественной фармацевтической промышленности и зарубежных фирм, а также на результатах научных исследований отечественных и зарубежных авторов в области таблетирования лекарственных веществ.

В пособии дано понятие о лекарственном средстве и форме, освещены основные принципы процесса таблетирования лекарственных порошков, описаны вспомогательные вещества, технология и оборудование в производстве таблеток, правила пользования и ухода за машинами, виды и причины брака, порядок и методы цехового контроля и др.

Пособие, вероятно, имеет недостатки. Мы заранее благодарны читателям, которые сообщат нам о них.

ПОНЯТИЕ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ, ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ, ДОЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ И ДОЗЕ

Большое место в лечебной медицине занимает лекарственная терапия, т. е. лечение различных заболеваний веществами, которые в силу своих физических и химических свойств способны предупредить или устранить заболевание. Такие вещества называются лекарственными средствами.

В настоящее время на основе большого развития химии, фармации, биологии создано огромное количество лекарственных средств различной природы:

1. Химико-фармацевтические препараты, полученные путем синтеза, например: сульфаниламиды — стрептоцид, норсульфазол и др., снотворные — барбитал, фенобарбитал и др., противотуберкулезные — фтивазид, ПАСК и др.

2. Индивидуально действующие вещества, выделенные из растений, например: алкалоиды, гликозиды и др.

3. Антибиотики, например: пенициллин, тетрациклин, левомицетин и др.

4. Витамины: А, комплекс В, С, РР и др.

5. Гормоны, например: адреналин, инсулин и др.

Для назначения больному лекарственных средств им придается определенная форма, которая позволяет вводить их в организм разными способами: энтерально — через желудочно-кишечный тракт (через рот, прямую кишку и др.); парентерально — минуя желудочно-кишечный тракт (внутримышечно, внутривенно, подкожно, через дыхательные пути и др.).

Через рот вводят порошки, таблетки, драже, капсулы, гранулы и др., через дыхательные пути — аэрозоли, пары и газы, в прямую кишку — свечи, внутримышечно, внутривенно, подкожно, в спинномозговой канал, в полость черепа вводят растворы для инъекций. Все эти формы называются лекарственными.

Разнообразие лекарственных форм объясняется характером болезни, состоянием больных, различием воз-
растов. Например, детьми лучше воспринимаются жидкие
формы; человеку в бессознательном состоянии нельзя на-
значать таблетку; если необходимо быстрое действие ле-
карственного средства, применяют инъекционные раство-
ры в ампулах и т. д. Вследствие этого одно и то же ле-
карственное средство прописывают в разных лекарствен-
ных формах, например амидопирин — в виде порошка,
таблетки, раствора, инъекционного раствора в ампуле.

Если лекарственную форму поместить в индивидуаль-
ную упаковку, например в коробочку, пенал, конвалюту,
то такая упаковка называется готовым лекарственным
средством.

Наша медицинская промышленность производит сле-
дующие современные лекарственные формы: инъекцион-
ные растворы в ампулах, таблетки, драже, капсулы, суп-
позитории, мази, капли, эмульсии, суспензии, гранулы,
пластыри, горчичники, порошки, настойки, аэрозоли,
пилюли, пастилки, сборы и др.

Таким образом, существуют твердые, жидкие и мяг-
кие лекарственные формы.

Некоторые лекарственные формы служат как для
внутреннего, так и для наружного применения. Например,
таблетки ацетилсалициловой кислоты, амидопирин при-
нимают внутрь; таблетки дихлорида ртути применяют для
приготовления дезинфицирующих растворов.

Большинство готовых лекарственных форм является
дозированными, так как они содержат определенное ко-
личество лекарственного вещества, вводимого в организм.
Это количество называется дозой. Доза рекомендуется
врачами и утверждается фармакологическим комитетом
Министерства здравоохранения СССР. Производство не
имеет права менять дозу.

Из лекарственных форм самой распространенной яв-
ляются таблетки.

ТАБЛЕТКИ И ТРЕБОВАНИЯ К ИХ ПРОИЗВОДСТВУ

Таблетки — твердая дозированная лекарственная фор-
ма, которую получают путем технологической обработки
и прессования чистых порошков или их смесей со вспомо-
гательными веществами.

В настоящем пособии описаны свойства и технология
получения лекарственных прессованных таблеток для
внутреннего применения, распадающихся в желудке, —
так называемых ориблеток.

Первые сведения о таблетках относятся к середине
XIX века. Первое таблеточное производство в России бы-
ло открыто в 1895 г. в Петербурге, на заводе военно-вра-
чебных заготовлений. В 1900 г. член комиссии «по спрес-
сованию медикаментов запаса полевой аптеки при аптеч-
ном отделе завода военно-врачебных заготовлений»
Л. И. Ильин написал первую работу «О спрессованных
медикаментах или таблетках». В крупном масштабе
стали выпускать таблетки у нас в стране после Октябрь-
ской революции, когда были национализированы фарма-
цевтические фабрики.

В XIX веке таблетки производили также английские,
американские, немецкие, швейцарские и другие фирмы.

В настоящее время фармацевтическая промышлен-
ность СССР представляет собой крупное специализиро-
ванное производство, выпускающее свыше 250 наимено-
ваний таблеток.

Удельный вес таблетированных препаратов относи-
тельно наименований готовых лекарственных средств,
включенных в различные фармакопеи мира, составляет
примерно 40% (табл. I).

Т а б л и ц а I
Число таблетированных препаратов, включенных в фармакопеи

Лекарственные препараты	Число наименований в фармакопеях					
	СССР IX изд.		Британская 1963 г.		США XVI изд.	
	шт.	%	шт.	%	шт.	%
Готовые лекарст- венные средства	306	100	476	100	430	100
В том числе таб- летки	115	37,6	177	37,2	139	32,3
					51	35,9

Такое широкое распространение таблеток объясняется
преимуществами этой формы:

- малый объем;
- возможность маскировки неприятного запаха и вкуса порошков путем покрытия оболочками (сахарной, желатиновой, крахмально-мучной, шоколадной и др.);
- точная доза лекарственного вещества;
- удобство хранения и транспортировки;
- возможность механизации процесса производства;
- возможность включать как порошкообразные, так и жидкие вещества: эфирное масло, экстракты, настои;
- удобство применения больными.

Таблетки должны соответствовать требованиям Государственной Фармакопеи по содержанию действующих веществ, среднему весу, внешнему виду, распадаемости и прочности.

Средний вес. Таблетки выпускают заданного веса. Вес 10 таблеток, деленный на 10, называется средним весом. Вес каждой таблетки может отклоняться от среднего не более чем на $\pm 5\%$. Для таблеток весом менее 0,12 г допускаются отклонения $\pm 10\%$.

Распадаемость. При поступлении в организм таблетка должна распадаться; при этом освобождается лекарственное вещество. Если таблетка не растворяется и не распадается, действие лекарства не наступает. Поэтому основное требование к обычным таблеткам — их быстрая распадаемость: в течение не более 15 минут в воде при температуре 37°C (по ГФ СССР X изд.).

Прочность. Таблетки должны быть такой прочности, чтобы не разрушаться при упаковке, хранении и транспортировке.

Поверхность таблеток должна быть гладкой, ровной, без пятен и включений, с цельными краями, без зазубрин.

Таблетки заготавливают на длительный срок, на год и более. В течение этого времени количество действующего вещества, заложенного в таблетку, отклонения от среднего веса, распадаемость, прочность, цвет, вкус, запах должны остаться неизменными.

Таблетки фасуют в различные виды упаковок: картонные конверты, пробирки, флаконы, целлофан, тару из пластмассы и др.

Таблеточное производство имеет некоторые особенности:

1. В процессе производства возможны попадания в таблеточную массу механических загрязнений — волокон,

посторонних включений и др. В связи с этим большое внимание должно быть уделено тщательной очистке и промывке всего цехового инвентаря, аппаратуры, тщательному отсеву всех порошков.

2. Исключительно важную роль играет качество всех вспомогательных материалов, которые должны быть безвредными для организма человека и не должны вступать в химическое взаимодействие с таблетлируемыми медикаментами.

Исходя из этого, к технологическому процессу таблетирования предъявляются особые требования:

— таблетирование должно осуществляться в едином технологическом цикле с минимальным разрывом между отдельными стадиями процесса;

— все применяемые лекарственные и вспомогательные вещества должны соответствовать требованиям Фармакопеи, ТУ и ГОСТ. Для некоторых вспомогательных веществ, не включенных в Государственную Фармакопею, должно быть специальное разрешение на их применение в фармацевтической промышленности;

— таблеточные цехи должны быть обеспечены фильтрованным воздухом;

— должны строго соблюдаться правила личной гигиены, обеспечения спецодеждой, специальными службами.

Таблетирование лекарственных порошков в настоящее время осуществляется по двум, принципиально отличающимся друг от друга, способам: с предварительным увлажнением материала и без такового.

Глава I. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРОШКИ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИХ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ

Лекарственный порошок — это дисперсная система, состоящая из большого числа кристаллических частиц различного размера. Частицы обычно представляют собой не отдельные кристаллы, а кристаллиты, т. е. скопления кристаллов.

Важное значение для таблетирования имеют:

1. Физико-химические свойства веществ: форма кристаллов, их величина, смачиваемость, гигроскопичность, наличие кристаллизационной воды.

2. Технологические свойства порошков: насыпной вес, пористость, текучесть, прессуемость.

По форме частицы порошков можно условно разделить на следующие виды (рис. 1):

а) удлинённые — при отношении длины к ширине более чем 3:1 (палочки, иголки и др.);

б) пластинчатые — длина превышает ширину и толщину (пластинки, чешуйки, листочки, таблочки и др.);

в) равноосные (шары, многогранники и др.).

Форма и размер кристаллических частиц определяются структурой кристаллической решетки и условиями роста частиц в процессе кристаллизации: игольчатая форма образуется в том случае, когда рост кристалла идет преимущественно в одном направлении, пластинчатая — при росте в двух направлениях, равноосная — при росте во всех направлениях с одинаковыми скоростями.

Частицы различных порошков отличаются по размерам; так, встречаются пластинчатые частицы, имеющие длину 1200 μ и более, удлинённые — до 400 μ , равноосные — до 600 μ .

Каждый порошок в свою очередь неоднороден по размерам своих частиц. Частицы одного размера составляют фракцию. Содержание в продукте фракций различной крупности, выраженное в процентах от веса об-

разца, называется фракционным, или гранулометрическим, составом порошка.

Форму порошков определяют с помощью микроскопа. Небольшое количество порошка (сотые доли грамма) помещают на предметное стекло, распределяют равномерно на поверхности и рассматривают.

Размеры частиц определяют под микроскопом с помощью винтового окуляр-микрометра. Для каждого порошка проводится 200 замеров в поле микроскопа по максимальным и минимальным размерам длины и ши-

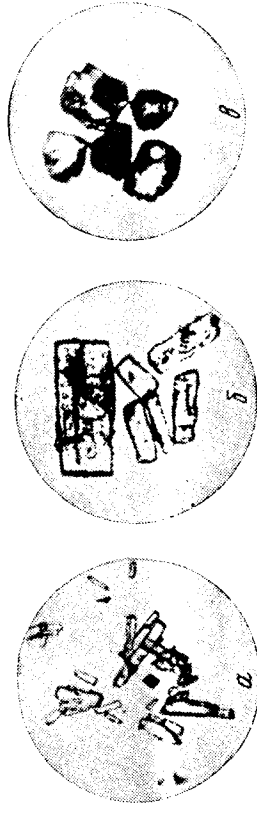


Рис. 1. Форма частиц порошков

а — удлинённая; б — пластинчатая; в — равноосная.

рины (в случае частиц неправильной формы) и по диаметру (в случае частиц правильной формы). Затем вычисляют средние показатели. В табл. 2 приведены данные о размерах частиц в порошках, полученные при исследовании, проведенных в ХНИИФХИ (Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте).

Для характеристики гранулометрического состава существует много способов.

В условиях цеховых лабораторий наиболее доступным является ситовой анализ, т. е. просеивание порошка через систему сит, имеющих отверстия различного диаметра.

Навеску порошка в 100 г просеивают через сита. Фракцию, прошедшую через сито определенного размера, взвешивают и вес в процентном выражении обозначают со знаком — (минус), а оставшуюся на данном сите — со знаком + (плюс). Например: фракцию, прошедшую через сито 0,5, но оставшуюся на сите 0,25, обозначают $-0,5 + 0,25$. Так, для амидопирина (табл. 3):

Таблица 2
Размеры частиц порошков

№	Наименование препарата	Величина частиц в микронах			
		по длине		по ширине	
		макс.	мин.	макс.	мин.
1	Фтывазид	22,4	2,4	4,8	1,8
2	Кофеин	56,0	12,0	2,2	1,2
3	Кофеин-бензоат натрия	60,0	5,8	2,2	1,4
4	Бромизовал	128,4	23,4	18,6	7,0
5	Бензогексоний	15,2	4,6	5,1	2,2
6	Акрихин	6,2	1,8	2,6	1,4
7	Сульфадимезин	340,0	162,0	20,0	14,0
8	Анальгин	161,4	131,4	20,2	8,0
9	Норсульфазол	139,0	5,0	46,0	3,0
10	Стиптицин	220,0	102,0	43,0	21,0
11	Фенацетин	210,0	35,0	200,0	24,0
12	Амидопирин	196,0	31,0	143,0	25,0
13	Барбитал	1260,0	198,0	420,0	112,0
14	Терпингидрат	658,0	70,0	238,0	28,0
15	Кислота ацетилсалициловая	420,0	90,0	220,0	46,0
16	Глюкоза	186,0	67,0	100,0	80,0
17	Феноксиметилпенициллин	168,0	118,0	104,0	62,5
18	Сахар молочный	—	—	45,0	10,0
19	Фенилсалицилат	—	—	560,0	112,0
20	Гексаметилентетрамин	—	—	394,0	218,0

Таблица 3
Содержание фракций в %

Наименование препарата	Содержание фракций в %			
	фракция —3,0±2,0	фракция —2,0±1,0	фракция —1,0±0,5	фракция —0,5±0,25
Амидопирин	—	0,1	5,8	40,2
				53,9

Удельный вес порошка. Численно он равен массе, заключенной в единице объема, т. е. это отношение его массы к объему. Массу измеряют в граммах, а объем — в кубических сантиметрах. Чем больше масса единицы объема, тем тяжелее порошок. Например, удельный вес висмута нитрата основного составляет 4,9 г/см³, а фенацетина — 1,333 г/см³.

Смачиваемость. Характеризует взаимодействие жидкости с поверхностью частиц порошка. Сродство к воде наблюдается на границе соприкосновения трех фаз, из которых одна — твердое тело, например порошок, две другие — несмешивающиеся жидкости или жидкость и газ. Смачиваемость проявляется в частичном или полном растекании жидкой капли, например воды, соприкасающейся с поверхностью частиц:

а) полное смачивание — избыток жидкости безгранично растекается на поверхности порошка;

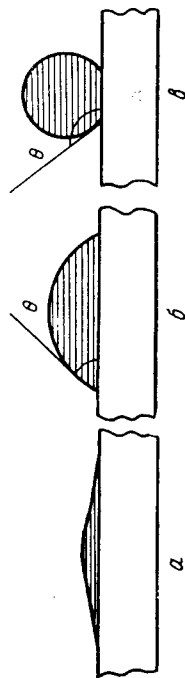


Рис. 2. Схематическое изображение смачивания твердой поверхности каплей воды.
а — полное смачивание; б — частичное смачивание; в — несмачивание.

б) частичное смачивание — жидкость частично растекается на поверхности;

в) несмачивание — капля жидкости не растекается, сохраняя форму, близкую к сферической (рис. 2).

Все твердые вещества по смачиваемости разделяются на две группы: гидрофильные вещества — смачиваемые водой, и гидрофобные — не смачиваемые водой; однако гидрофобные вещества могут смачиваться органическими растворителями. Гидрофобные порошки на поверхности раздела воздух — вода флоатируются (не тонут), а гидрофильные погружаются в воду.

Практическое значение смачиваемости заключается в том, что в таблетку из хорошо смачиваемых порошков легко проникает вода, что ускоряет распадаемость таблеток. Подробнее вопросы распадаемости таблеток в зависимости от смачивания таблетуемого материала освещены в разделе «Поверхностно-активные вещества».

Гигроскопичность. Это свойство веществ поглощать пары воды из воздуха. Если упругости паров в воздухе больше, чем их упругость на поверхности частиц веществ,

тогда вещества поглощают пары воды и распыляются в поглощенной ими воде.

Гигроскопичность имеет большое значение для условий производства и хранения таблеток. Примером очень гигроскопичного вещества может служить хлористый кальций; кристаллы хлористого кальция, оставленные на воздухе, быстро поглощают влагу и распыляются в ней.

Кристаллизационная вода. Кристаллические вещества, содержащие в своем составе молекулы воды, называются кристаллогидратами. Воду, содержащуюся в кристаллогидратах, называют кристаллизационной водой. В химических формулах ее пишут отдельно, например: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. При нагревании кристаллогидратов кристаллизационная вода испаряется и образуется полностью безводное вещество или с меньшим содержанием кристаллизационной воды.

Кристаллогидраты при таблетировании требуют специальных условий сушки без нагрева или при температуре не выше 50°C .

Технологические свойства порошков. Зависят от физико-химических свойств порошков.

Относительная плотность порошков, насыпной вес, пористость взаимосвязаны и определяются формой, размерами, взаимным расположением частиц и их удельным весом.

Пористость. В неспрессованных, свободно насыпных порошках частицы соприкасаются между собой только отдельными участками своей поверхности. Поверхность соприкосновения занимает малую долю их суммарной поверхности — менее одной сотысячной. Эти участки соприкосновения называются контактными. Основная поверхность неспрессованных частиц разделяется пустотами — порами.

Поры занимают большое место в порошках — 50—80% объема и характеризуют плотность укладки частиц. Чем больше пористость, тем меньше плотность укладки.

Если в порошке много мелких частиц, то они укладываются в промежутки между крупными и пористость уменьшается. Пористые материалы при равном весе занимают больший объем, требуют большего начального объема матрицы.

Насыпной вес, или объемный вес, — это вес единицы объема свободно насыпанного порошка в граммах на

1 см^3 . Он зависит от удельного веса порошка и от пористости. Чем больше удельный вес порошка, тем выше при прочих равных условиях его насыпной вес. Чем больше пористость при прочих равных условиях, тем меньше насыпной вес.

Так как автоматическое дозирование в таблеточной машине производится по объему, важно знать насыпной вес порошков и принимать его в расчет при конструировании пресс-форм. Для порошков с малым насыпным весом требуется большая матричная полость.

Определение насыпного веса. Насыпной вес можно определить методом свободного насыпания со стандартным уплотнением. В мерный цилиндр насыпают исследуемый порошок отдельными порциями при легком постукивании по стенке цилиндра до постоянного объема, когда на глаз уменьшение объема больше не определяется. Затем порошок взвешивают. Частное от деления веса на объем является насыпным весом. Например: вес порошка в объеме 50 см^3 равен $9,5\text{ г}$; насыпной вес — $9,5\text{ г} : 50\text{ см}^3 = 0,19\text{ г/см}^3$. По показателям удельного веса и насыпного веса можно рассчитать относительную плотность порошка и его пористость.

Относительная плотность в процентах равна:

$$\tau = \frac{K_{\text{н}}}{d} \cdot 100,$$

где τ — относительная плотность в процентах;

$K_{\text{н}}$ — насыпной вес в граммах на 1 см^3 ;

d — удельный вес в граммах на 1 см^3 ;

Пористость равна:

$$P = \left(\frac{1 - K_{\text{н}}}{d} \right) \cdot 100,$$

где P — пористость в процентах;

$K_{\text{н}}$ — насыпной вес в процентах;

d — удельный вес в процентах.

Относительная плотность, насыпной вес, пористость — это объемные характеристики порошка.

Объемная характеристика определяет способность порошка к сжатию под давлением. Чем меньше относительная плотность и насыпной вес и чем больше пористость, тем больше степень сжатия порошка. Обычно лекарственные порошки сжимаются в $3\frac{1}{2}$ — 4 раза. Напри-

мер, высота засыпки порошка в матрице 12 мм, а высота запрессованной таблетки 4 мм. Следовательно, высота матричного пространства должна быть в 3 раза больше расчетной высоты изделия. Таблетка в матрице в поперечном направлении ограничена стенками пресс-формы, поэтому в ширину ее размеры стабильны.

Степень сжатия можно выразить как отношение высоты порошка в матрице H_1 к высоте готовой таблетки H_2 :

$$K = \frac{H_1}{H_2}.$$

На способность порошков к сжатию влияет также способность частиц деформироваться и смещаться под давлением, а кроме того, прочность частиц порошка.

При работе на современном, наиболее распространенном, оборудовании таблетки необходимого качества могут быть получены, если таблетлируемый материал будет обладать тремя свойствами: 1) сыпучестью, 2) прессуемостью, 3) скольжением, позволяющим легко выталкивать таблетку из матрицы.

Сыпучесть или подвижность материала. Таблетлируемый материал должен равномерно под силой собственной тяжести поступать из загрузочной воронки в матрицу в заданном для одной таблетки количестве в соответствии с ритмом работы таблеточной машины.

Если материал имеет плохую сыпучесть, он зависает в воронке, прилипает к ее стенкам, вследствие чего нарушается ритм его поступления в матрицу: он поступает туда неравными порциями, поэтому заданный вес и плотность таблеток будут колебаться.

При движении в загрузочной воронке частицы порошка сближаются; в местах сближения возникают дополнительные контактные участки, увеличивается общая площадь контактов. Между контактными поверхностями частиц возникает трение, которое препятствует скольжению частиц по отношению друг к другу, сдвигу таблетлируемой массы и ее сыпучести.

Разная сыпучесть порошков объясняется следующими причинами: 1) разной дисперсностью порошка; 2) разной формой его частиц; 3) электрическими явлениями вследствие электризации частиц порошка трением, что вызывает прилипание частиц к стенкам воронки и друг к другу; 4) влажностью материала.

Чанхундшей текучестью обладают мелкодисперсные порошки с большой контактной поверхностью и с неправильной формой частиц, контуры которой создают возможность взаимных зацеплений; влажный материал имеет худшую текучесть, чем сухой.

Только очень немногие порошки обладают необходимой текучестью, например хлориды натрия, калия, аммония, бромид натрия, гексаметилентетрамин, гидрокарбонат натрия, йодиды.

Для большинства порошков требуется укрупнение их частиц, что достигается гранулированием.

Текучесть лекарственных порошков определяется путем измерения времени истечения навески порошка из воронки с определенным диаметром выходного отверстия.

Навеску порошка весом 100 г засыпают в сухую, чистую стеклянную воронку с углом конуса 60° с носиком, срезаемым под прямым углом на расстоянии 3 мм от конца конуса воронки.

Воронку устанавливают на штативе с электробра-
тором ЭЛ-1 (6000 колебаний в минуту), снизу подставляют цилиндр, открывают выходное отверстие носика воронки, одновременно пускают в ход секундомер и отмечают время, за которое вытечет весь порошок. Проводят 10 определений и вычисляют средние показатели.

При этом способе измерения текучесть характеризуется коэффициентом текучести K , определяемым по уравнению:

$$K = \frac{t \cdot r^n}{F},$$

где t — период текучести (время вытекания порошка в секундах);

r — радиус отверстия воронки в миллиметрах;

F — навеска порошка в граммах;

n — 2,58 (постоянная величина).

Прессуемость порошков. Прессуемость порошка — это способность его частиц к когезии под давлением, т. е. способность частиц вещества под влиянием сил электромагнитной природы (молекулярных, адсорбционных, электростатических) и механических зацеплений ко взаимному притяжению и сцеплению с образованием при этом устойчивой прочной прессовки. Прессуемость характеризуется прочностью изделия после снятия давления. Чем лучше прессуемость порошка, тем выше прочность

и устойчивость таблетки. Если прессуемость плохая, таблетка получается непрочная, а иногда полностью разрушается при выталкивании из матрицы. Для определения прессуемости материала навеску в 0,3 г прессуют в таблетку диаметром 9 мм на гидравлическом прессе при давлении 1200 кг/см².

Перед заполнением матрицы порошком пуансоны и внутреннюю стенку матрицы протирают ватным тампоном, увлажненным раствором стеариновой кислоты в ацетоне, и высушивают.

После запрессовки таблетку выталкивают из матрицы нижним пуансоном, определяют ее прочность на приборе ХНИХФ и выражают в килограммах нагрузки.

Средний показатель вычисляют из 5 определений.

Сила выталкивания таблеток из матрицы. Для выталкивания запрессованной таблетки из матрицы требуется затратить силу, чтобы преодолеть трение и сцепление между боковой поверхностью запрессованной таблетки и стенкой матрицы. Для разных веществ сила выталкивания различна.

Определение силы выталкивания производится следующим образом. На гидравлическом прессе при давлении 1200 кг/см² формируется таблетка с боковой поверхностью 1 см². Выталкивание производится нижним пуансоном, выталкивающее усилие регистрируется на манометре. Навеску порошка для таблеток с боковой поверхностью в 1 см² рассчитывают по формуле:

$$P = \frac{r \cdot S \cdot d}{2},$$

где P — навеска порошка в граммах;

r — радиус таблетки в сантиметрах;

S — боковая поверхность таблетки (1 см²);

d — удельный вес вещества в граммах на 1 см³.

Пластичность порошков. Совокупность всех свойств — физико-химических и технологических — определяет основное свойство, имеющее решающее значение при прессовании, — пластичность материала.

Пластичность порошков — это их способность неограниченно изменять форму и объем под давлением. Изменение внешней формы и объема называется деформацией.

При деформации происходит перемещение частиц, изменяется их положение относительно друг друга, части-

цы приспособливают свою форму к форме соседней частицы.

Если таблетлируемый материал пластичен, то после сжатия он сохраняет измененную форму и объем. Такая деформация называется необратимой.

При прессовании неэластичных масс внутри них возникает напряжение, которое равно давлению, но направлено противоположно. Оно противодействует давлению и стремится после снятия давления восстановить первоначальный объем. Это называется упругим последствием, или упругой, обратимой деформацией.

Большое упругое последствие приводит иногда к хрупкой деформации, при которой в таблетке могут образоваться трещины, сколы, отслаивания или она может полностью разрушиться.

ЛИТЕРАТУРА

- Бальшин М. Ю. Порошковое металловедение. Металлургиздат, 1948.
- Борзунов Е. Е. Влияние физических факторов на процесс таблетирования лекарственных порошков и свойства таблеток. Дисс. Харьков, 1962.
- Махачков С. М. Исследования в области таблетирования некоторых лекарственных препаратов и их сочетаний. Дисс. Ташкент, 1962.
- Носовицкая С. А., Борзунов Е. Е. Мед. пром. СССР, 1960, 4, 18.
- Носовицкая С. А., Борзунов Е. Е. Мед. пром. СССР, 1961, 12, 29.
- Федорченко И. М., Андриевский Р. А. Основы порошковой металлургии, Киев, 1961.
- Dolique M. J. Pharm. Belg., 1960, 7—8, 229.
- Higuchi T., Arnold R. D., Tucker S. J., Busse L. W. J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 1952, 2, 93.
- Higuchi T., Elowe L. N., Busse L. W. J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 1954, 11, 685.
- Jarre J., Foss N. E. J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 1959, 1, 26.
- Little A., Mitchell K. A. Tablet Making. Liverpool, England, 1951.
- Rumpf H. Crem.-Ing.-Techn., 1958, 30, 3, 144, 329.
- Seth P. L. The Influence of Physical and Mechanical Factors in Tablet Making, Kent House. Calcutta, 1956.
- Shlanta S., Milosovich G. J. Pharm. Sci., 1964, 5, 562.
- Takacs Geza. A tabletta — készites elmeleti alapjai és technologiai. Budapest, 1964.
- Varga J. B. G., Venkateswarlu D. Chem. Proc. Eng., 1964, 45, 8, 406.

Таблеточные цехи обычно работают по поточной схеме и соответственно стадиям производства делятся на отделения: измельчения, просеивания, смешивания и увлажнения, гранулирования влажной массы, сушки, прессования.

ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ

Измельчением называется уменьшение размеров частиц порошка. Если материал измельчается до размеров частиц меньше 1 мм, такое измельчение называется порошковым, или тонким измельчением. Общая поверхность измельченных порошков больше, чем у неизмельченных.

Все лекарственные и вспомогательные вещества, предназначенные для приготовления таблеток, должны иметь вид мелкого порошка. Тонкость помола способствует равномерному смешиванию массы, лучшей ее пластичности и ускорению процесса смешивания.

Отношение поперечника (D) наиболее крупных частиц до измельчения к поперечнику (d) наиболее крупных частиц после измельчения называется степенью измельчения:

$$\Pi = \frac{D}{d}.$$

Измельчение производят путем раздавливания (I), удара (II), истирания (III), раскалывания (IV) и другими способами (рис. 3).

Способ измельчения и выбор аппаратов для измельчения определяются требуемой степенью помола и физическими свойствами измельчаемого материала.

Перед измельчением вещества должны быть высушены соответственно свойствам материала при температуре 30—60°. Высушивание особенно необходимо для растительных материалов, так как при этом они легче превращаются в порошок.

Материал размольных установок не должен вступать в химическое взаимодействие с измельчаемым материалом. Так, кислоты, препараты салициловой кислоты и другие вещества нельзя измельчать в железных или стальных аппаратах, не имеющих защитных покрытий.

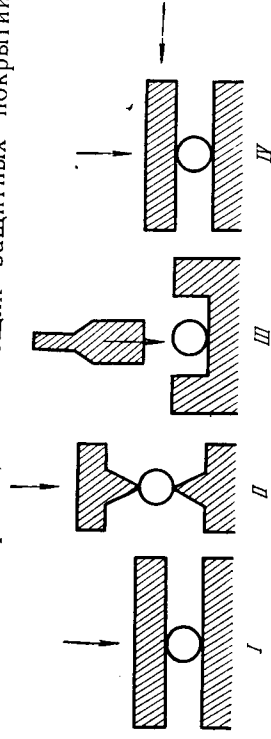


Рис. 3. Схематическое изображение видов измельчения твердых частиц.

Легкоплавкие и взрывоопасные вещества нельзя измельчать в мельницах, в которых происходит нагревание материала. Так, камфара в таких мельницах плавится или превращается в комок. Поэтому куски камфары предварительно обливают спиртом или эфиром, после улетучивания которых камфара при растирании превращается в порошок.

Некоторые вещества при нагревании размягчаются. В таких случаях эти вещества перед измельчением охлаждают в холодильнике.

Для измельчения лекарственных порошков и растительного сырья в основном применяются ударно-центробежные, кольцевые и шаровые мельницы.

Ударно-центробежные мельницы

Из мельниц этого типа наиболее распространены молотковые и ударно-дисковые — дезинтеграторы и дис-мембраны.

МОЛОТКОВЫЕ МЕЛЬНИЦЫ применяются для тонкого измельчения материала, влажность которого не превышает 15%.

Мельница состоит из корпуса горизонтального вала со стальным диском, к которому прикреплено несколько кулаков или молотков из стали. Число оборотов диска колеблется от 500—800 до 1000—2500 в минуту в зависимости от размера мельницы. Измельчение происходит под действием ударов молотка, а также вследствие трения частиц друг о друга и о стенки корпуса.

Дезинтеграторы имеют два диска со шпильками, вращающиеся в противоположные стороны. Каждый ряд шпильки одного диска входит в промежутки между двумя рядами шпильки другого диска. Количество шпильки увеличивается от центра к периферии, а расстояние между ними уменьшается. Скорость вращения дисков колеблется от 300 до 1000 в минуту.

Материал поступает через воронку и падает на диск. Под действием центробежной силы он движется между шпильками в радиальном направлении и измельчается силой удара.

Дисмембраторы отличаются от дезинтеграторов тем, что один диск у них неподвижен, а второй вращается с большой скоростью.

Материал из бункера поступает в загрузочную воронку, а затем в пространство между дисками, снабженными шпильками. Измельченный материал проходит через кольцевое сито, окружающее диски. Скорость вращения таких мельниц достигает 2500—3000 об/мин.

Недостатком ударно-дисковых мельниц является значительное распыление измельчаемого материала, поэтому выгрузочные отверстия снабжают тканевыми фильтрами.

При работе на таких мельницах необходимо учитывать, что попадание в мельницу твердых предметов может привести к аварии. Поэтому перед питателями необходимо устанавливать сита и магнитные сепараторы.

Кольцевые мельницы

В кольцевых мельницах измельчение происходит путем раздавливания и истирания материала под действием силы веса размалывающих валцов или шаров, силы на-

тяжения пружин, центробежных сил. Кольцевые мельницы бывают маятниковые, вальцево-пружинные, центробежные и др.

Маятниковая мельница имеет вертикальный вал, в верхней части которого свободно повешены маятники с вальцами. Вальцы при вращении прижимаются к неподвижному кольцевому вкладышу. Измельчаемый материал проходит между вальцами и вкладышем.

Вальцево-пружинные мельницы отличаются от маятниковых тем, что вальцы в них катятся по вращающейся тарелке и прижимаются к ней под действием пружин. Вальцы и тарелка вращаются с различной скоростью, поэтому материал подвергается раздавливанию и истиранию.

Шаровые мельницы

Шаровые мельницы нашли наиболее широкое применение для тонкого измельчения лекарственных порошков и вспомогательных веществ.

Измельчение материала в шаровых мельницах происходит под действием ударов падающих стальных или фарфоровых шаров. Кроме того, материал подвергается истиранию между шарами и внутренней поверхностью корпуса мельницы.

Принцип действия таких машин заключается в том, что вследствие трения между стенкой мельницы и шарами последние поднимаются в направлении движения, а затем скатываются вниз. При малом числе оборотов шары перекатываются медленно, поднимаясь на небольшую высоту, измельчение при этом малоэффективно. С увеличением скорости вращения барабана возрастает центробежная сила и угол подъема шаров до тех пор, пока составляющая силы веса шаров не станет больше центробежной силы. Шары при этом, падая, описывают параболическую кривую и интенсивно измельчают материал. При дальнейшем увеличении числа оборотов барабана вследствие увеличения центробежной силы шары начинают вращаться вместе с барабаном, не производя работы по помолу материала.

Рациональное число оборотов барабана шаровой мельницы зависит от его внутреннего диаметра. При

\sqrt{D} шары не совершают полезной работы, т. е. не измельчают материал. Это — критическое число оборотов. Практически число оборотов принимают равным 75% от критического:

$$n = \frac{32}{\sqrt{D}} \text{ об./мин.}$$

Однако при таком числе оборотов материал интенсивно измельчается лишь крайним слоем шаров. Оптимальное число оборотов, при котором измельчение производится всей массой в мельнице, определяют по формуле:

$$n = \frac{37,2}{\sqrt{D}} \text{ об./мин.}$$

Существуют шаровые мельницы периодического и непрерывного действия.

Шаровая мельница периодического действия представляет собой прочный цилиндрический барабан из керамики, внутри которого находятся измельчающие шары. Вал мельницы вращается в опорных подшипниках.

Загрузка барабана производится через люк, крышка которого плотно прижимается к барабану специальной скобкой.

Такие мельницы просты по конструкции и в эксплуатации, обеспечивают тонкое измельчение материала, почти полностью исключая его распыление, однако во время работы производят сильный шум. Кроме того, при загрузке и выгрузке материала мельницу приходится останавливать.

Шаровая мельница непрерывного действия состоит из неподвижного кожуха, внутри которого вращается барабан, несущий шары. Измельчаемый материал из воронки поступает на специальные, слегка изогнутые металлические плиты с отверстиями, через которые попадает на сито с относительно крупными отверстиями, а затем на сито с отверстиями требуемого размера. Измельченный материал поступает в приемник через отверстие бункера.

ПРОСЕИВАНИЕ

Просеивание применяется для очистки лекарственных порошков и вспомогательных веществ от механических загрязнений, а также для разделения измельченного материала на фракции с зернами примерно одинаковой величины. Такое разделение материала называется ситовой классификацией.

Для просеивания лекарственных порошков применяются сита, изготовленные из таких материалов, которые не вступают в химическое взаимодействие с просеиваемыми веществами.

По способу изготовления сита делятся на штампованные и плетеные. Плетеные сита изготавливаются из стальной, латунной, бронзовой проволоки и шелковых или капроновых нитей, в редких случаях — конского волоса.

При использовании проволочных сит возможно попадание в просеиваемый материал кусочков металла, поэтому для просеивания лекарственных порошков необходимо применять шелковые, капроновые или штампованные сита.

Сита разделяются по номерам в зависимости от размера отверстий. Государственной Фармакопеей СССР IX издания принято 16 номеров сит (табл. 4).

Сита различаются в зависимости от количества и характера просеиваемого материала, а также метода просеивания.

Ручные сита имеют форму цилиндра или ящика, дно которого снабжено сеткой с отверстиями определенного размера. Во избежание пыления цилиндрические сита обычно закрываются крышкой, а снизу имеют приемник для просеянного материала. Такие сита малопродуктивны и применяются редко.

Механизированные сита в зависимости от конструкции и метода приведения их в движение делятся на трясунки, барабаны и вибрационные.

1. Трясунки обычно имеют четырехугольную форму. Они устанавливаются горизонтально и приводятся в колебательные движения с помощью коленчатого вала или эксцентрика. Число колебаний от 50 до 200, амплитуда — до 200 мм.

2. Барабаны для отсеивания представляют собой вращающийся цилиндр с боковыми отверстиями,

Таблица 4
Сита и степени измельчения порошков

№ сита	ГОСТ	№ сита ГОСТ	Размер отверстий в мм	Материал сита	Форма отверстия	Наименование порошков по степени измельчения
0	4403-56	61	0,1	Ткань шелковая или капроновая	Прямоугольная	Наимельчайший
1	4403-56	49	0,125	То же	То же	Мельчайший
2	4403-56	38	0,16	Ткань шелковая или капроновая	» »	Мелкий
3	4403-56	32	0,2	То же	» »	Среднемелкий
4	4403-56	23	0,315	» »	» »	Среднекрупный
5	3924-47	05	0,5	Сетка металлическая	Квадратная	Крупный
6	3924-47	1	1	То же	То же	»
7	214-57	20	2	Стальное полотно с пробивными отверстиями	Круглая	»
8	214-57	30	3	То же	»	Очень крупный
9	214-57	40	4	» »	»	То же
10	214-57	50	5	» »	»	»
11	214-57	60	6	» »	»	Самый крупный
12	214-57	70	7	» »	»	»
13	214-57	80	8	» »	»	»
14	214-57	90	9	» »	»	»
15	214-57	100	10	» »	»	»

установленный с небольшим уклоном. Просеиваемый материал засыпают в верхний конец барабана. Мелкие частицы высыплются во время вращения барабана через отверстия на его боковой поверхности, а крупные частицы, не прошедшие через эти отверстия, перемещаются к противоположному концу барабана, откуда высыплются в приемник.

3. Вибрационные сита вследствие высокой эффективности находят все более широкое применение. Они

особенно эффективны при просеивании тонких порошков, так как забивание сит при этом сводится к минимуму.

Вибрационные сита состоят из плоской или слегка выпуклой сетки, которой сообщается вибрирующее движение. Вибрация сита достигается различными устройствами: эксцентриковыми и кулачковыми механизмами или электромагнитом.

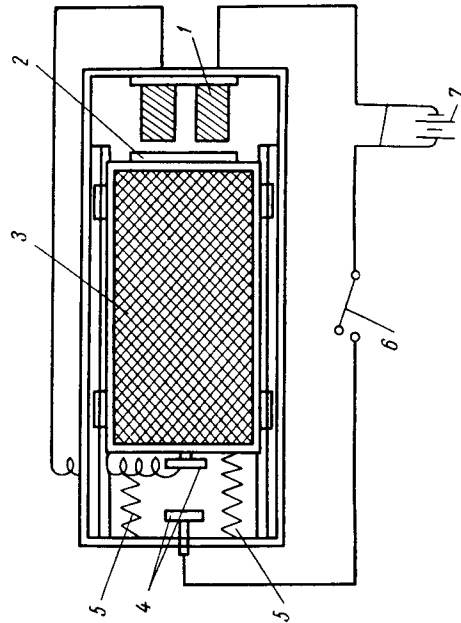


Рис. 4. Электровибрационное сито.

1 — электромагнит; 2 — якорь; 3 — сито; 4 — контакты; 5 — пружина; 6 — электрическая цепь; 7 — источник тока.

Имеется несколько типов эксцентриковых сит, различающихся по конструкции. Они обычно состоят из съемной сетки (шелковой или капроновой) с отверстиями требуемого размера, вибратора, грузочной воронки, приемников для просеиваемого материала, электродвигателя, эксцентрика. Во избежание распыления материала сита снабжаются герметически закрытыми кожухами. Число вращений таких сит составляет 350—400 в минуту.

Электровибрационные сита приводятся в колебательные движения с помощью электромагнита и якоря, прикрепленного к ситу. При прохождении тока магнит притягивает сито за якорь; при этом контакты замыкаются, а пружины возвращают сито в прежнее положение. После этого контакты вновь замыкают цепь и цикл повторяется.

Сито состоит из подвижной рамки-сетки, электромагнита, загрузочной воронки, бункеров для разделения материала, магнита, приемников и герметического кожуха (рис. 4).

Вращательно-вибрационное сито конструкции ХНХФИ

Вращательно-вибрационные сита находят все более широкое применение у нас и за рубежом благодаря их высокой производительности, простоте конструкции и экономичности. Производительность этих сит во много раз выше обычных вибрационных.

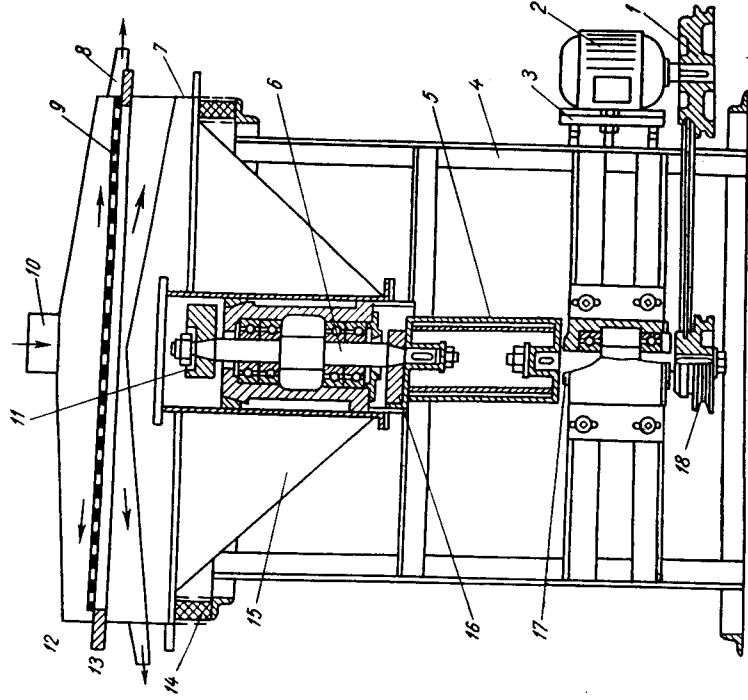


Рис. 5. Вращательно-вибрационное сито ХНИХФИ
(объяснение в тексте).

Сито такого типа (рис. 5) сконструировано кафедрой механического оборудования химических производств Харьковского политехнического института имени В. И. Ленина в сотрудничестве с опытным заводом Харьковского научно-исследовательского химико-фармацевтического института и уже эксплуатируется.

На подвижной раме 4 находится рабочая часть сита. На валу вибратора 6 расположены верхний 11 и нижний 16 дебалансы. Вибратор 6 соединен с опорной шайбой, на которой крепятся нижняя 7 и верхняя 12 обечайки. Вал вибратора вращение передается от электродвигателя 2 через клиноременную передачу 1, промежуточный вал и эластичную муфту 5. Частота колебаний регулируется сменными шкивами 1 и 18, амплитуда — сменными дебалансами 11 и 16. Просеиваемый материал загружается через центральное отверстие на сетку 9. Просеянный материал поступает через точку 13, непросеянный — через точку 8. Наиболее оптимальные углы опережения (0°, 15°, 30° и 45°) регулируются поворотом нижнего дебаланса относительно верхнего.

Сито может быть оборудовано сетками из различного материала (шелк, капрон, металл) с отверстиями различного диаметра.

Отличительной особенностью сита является расположение дебалансов вибратора на разных уровнях. Благодаря этому всем точкам сетки сообщаются круговые колебания как в горизонтальной, так и в вертикальной плоскости. При этом создается вихревое движение материала у ячеек сеток и ускоряется процесс просеивания.

Рабочая площадь сита 0,18 м², частота колебаний 500—800 в минуту, габариты 700×700×650 мм, вес 60 кг. Производительность сита (по просеву на шелковой нитке № 018): крахмала 150—152 кг/час, сахарной пудры — 30—35 кг/час.

СМЕШИВАНИЕ

Для смешивания и увлажнения порошкообразных веществ применяют смесители, которые по конструкции можно отнести к нескольким группам: 1) смесители с вращающимися лопастями, 2) шнековые смесители, 3) смесовые барабаны.

Смесители с вращающимися лопастями (рис. 6) состоят обычно из корытообразного корпуса, в котором вращаются один или два вала с лопастями в различной конструкции. Наиболее широкое применение нашли **двувальные**, так называемые универсальные смесители, применяемые и в других отраслях промышленности.

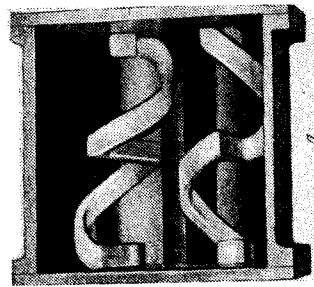
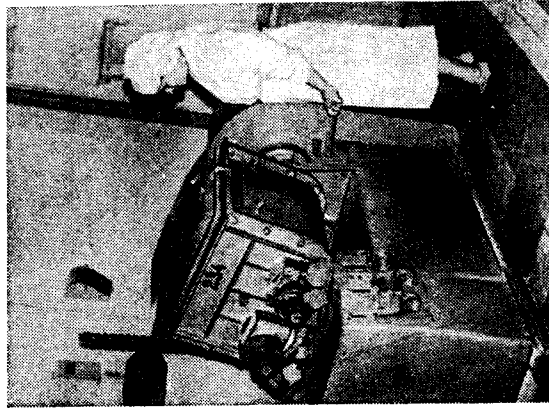


Рис. 6. Смеситель с вращающимися лопастями.
а — в разрезе

Днище корпуса имеет форму двух полуцилиндрических поверхностей и своими размерами соответствует окружности, описываемой крайними точками месильных валов. Вали, называемые сигмообразными, имеют сложную пространственную форму. Их пространственная кривая построена таким образом, что крайние точки вала при вращении описывают цилиндрическую поверхность, не оставляя мертвых пространств в смесителе. Корпус снабжен откидной крышкой, имеющей грузы-противовесы, облегчающие ее подъем. Смеситель снабжен приспособлением для опрокидывания корпуса при разгрузке. Вали вращаются с помощью привода. Для лучшего перемешивания и облегчения разгрузки вали вращаются в

обратном направлении и с различной скоростью, причем отношение числа оборотов одного вала к другому не должно быть целым числом. Обычно это отношение принимают близким к двум.

Основные смесители состоят из корытообразного корпуса с крышкой, в котором имеются лопасти, прикрепленные к горизонтальному валу. При выгрузке увлажненного материала смеситель поворачивается вокруг горизонтальной оси.

Шнековые смесители представляют собой корыто, в котором вращаются два параллельных горизонтальных вала с плоскими лопастями. Лопасти посажены на валах по винтовой линии через определенные промежутки и образуют прерывистую винтовую поверхность. При вращении валов материал перемещивается по направлению их вращения и вдоль оси шнека.

Смесовые барабаны представляют собой стальной барабан, вращающийся вокруг горизонтальной оси на опорных роликах.

На внутренних стенках барабана укреплены винтообразные лопасти и тангенциальные перегородки, не доходящие до оси барабана.

Загрузка и выгрузка материала осуществляется с помощью шнека. Материал загружается через верхний патрубок. По окончании смешивания направление вращения барабана меняется на обратное и материал тем же шнеком выгружается из барабана через нижний патрубок.

Гранулирование влажной массы

Для получения гранул из увлажненного материала применяются специальные машины, принцип работы которых состоит в том, что материал протирается лопастями, пружинящими валиками или другими приспособлениями через дырчатый цилиндр или пластинку.

Наиболее широкое применение находит вертикальный гранулятор (рис. 7), представляющий собой неподвижный цилиндр с отверстиями определенных размеров (обычно 1, 2 или, реже, 3 мм), через которые материал продавливается вращающейся крылаткой с лопастями. Гранулы высыпаются в кожух, а оттуда в приемник.

Существуют грануляторы горизонтального типа (рис. 8). Они состоят из горизонтального барабана с отверстиями, заключенного в кожух. По оси барабана проходит вращающийся вал с несколькими пластинами, которые расположены вдоль стенок барабана и слегка прижимаются пружинами к сетке.

Гранулируемый материал при помощи шнека постоянно подается в барабан под пластины, которые имеют небольшой угол наклона. Материал, продавливаясь через сетку, гранулируется и поступает в приемник.

Раздробление сухой массы

Высушенные гранулы имеют различную величину и часто комкуются, образуя крупные куски пористой массы, поэтому сухую массу пропускают через сито или гранулятор с целью получения гранул, более однородных по размеру.

Для сухого гранулирования применяются описанные выше аппараты для влажного гранулирования или специальные грануляторы. Такие грануляторы состоят из цилиндра с отверстиями в его нижней части. Внутри цилиндра вращается со скоростью 25 об/мин звездочка с фибровыми концами, которые и протирают сухие гранулы через отверстия цилиндра. Производительность около 40 кг в час сухого гранулята.

В целях исключения попадания в гранулят металлических частиц на выходе гранулята устанавливают магнитные сепараторы.

СУШКА

В настоящее время наиболее «узким» местом табличного производства является сушка.

Анализ производств некоторых химико-фармацевтических заводов показал, что если рассчитанную возможную производительность прессового отделения принять за 100%, то такой же показатель по сушильному отделению составляет: по заводу «Здоровье трудящимся» — 64%, по Московскому заводу № 1 — 50,4%, по Ростовскому заводу — 57%, по Томскому заводу — 69%, по

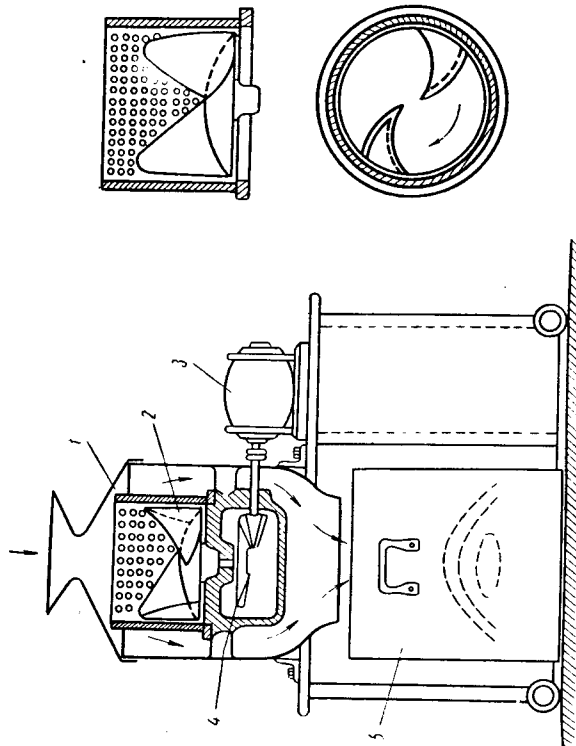


Рис. 7. Вертикальный гранулятор.

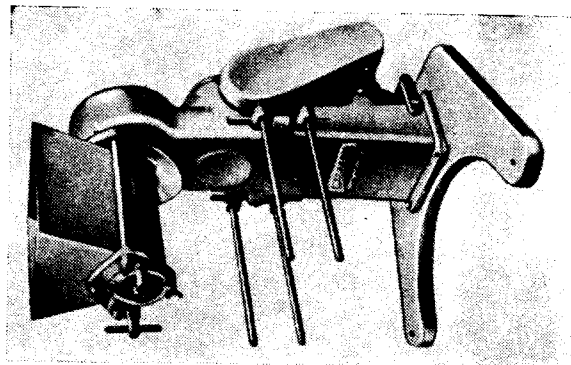


Рис. 8. Горизонтальный гранулятор.

Сушилки с силикагелевой колонкой

В том случае, когда необходимо регенерировать жидкости, представляющие ценность и содержащиеся в высушиваемых материалах, применяют сушилки, в которых отработанный воздух пропускается через силикагель или другой адсорбент. При этом ценные пары адсорбируются, а теплый воздух вновь используется для сушки материала.

В калорифер с помощью вентилятора нагнетается воздух, который, нагреваясь, проходит в камеру. Воздух с парами жидкости поступает в колонку с адсорбентом. Сухой теплый воздух из колонки нагнетается в калорифер, а оттуда в камеру сушилки.

Радиационные (инфракрасные) сушилки

В качестве термоизлучателей в таких сушилках применяются специальные зеркальные лампы, нихромовые спирали накаливания, помещенные в фокусе параболических отражателей, металлические и керамические панельные излучатели с электрическим, паровым или газовым обогревом.

Радиационная сушилка (рис. 10) представляет собой закрытую прямоугольную камеру, внутри которой один над другим расположены скребковые конвейеры. Каждый из конвейеров образует две полки, по которым скребками перемещается высушиваемая масса. Между полками установлены термоизлучатели — панели.

Термоизлучающая панель представляет собой покрытый печным лаком металлический лист, к которому прикреплены керамики от электроплиток; в пазы керамики вложены нагревательные спирали по 600 Вт, включенные последовательно.

Высушиваемая масса из бункера равномерным слоем поступает на верхнюю полку, пересыпаясь, проходит последовательно все полки и сыпается в приемник. Нагрев слоя массы происходит сверху и снизу. Заданный температурный режим достигается при помощи терморегулятора. Скорость движения конвейера регулируется командоаппаратом, задающим импульсный режим перемещения. Количество воздуха, проходящего через сушилку, регулируется при помощи заслонки. Над

Ташкентскому заводу — 46%. Это объясняется малой производительностью сушильных установок, применяемых на большинстве химико-фармацевтических заводов.

Более рациональными являются сушилки с принудительной циркуляцией воздуха (рис. 9), который поступа-

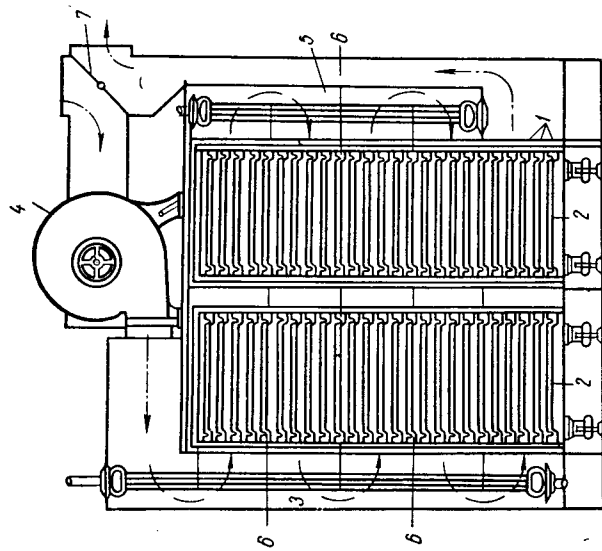


Рис. 9. Сушилка с принудительной циркуляцией.
1 — подставка; 2 — полки; 3 — конвейеры; 4 — вентилятор; 5 — калорифер; 6 — перегородки; 7 — заслонка.

ет сверху и вытесняет холодный воздух из шкафа. Внутри камеры имеются подставки, на которых ставят выдвигаемые лотки. Калориферы расположены вертикально. Воздух всасывается вентилятором и проходит над рядом полок, отгороженных перегородками. После этого воздух обтекает другой калорифер, нагреваясь вновь, проходит над рядом полок, попадая опять к следующему калориферу, и т. д. Пройдя все полки, насыщенный парами влаги воздух выводится наружу.

верхним конвейером может быть установлен гранулятор, через который проходит высушиваемая масса, подаваемая питателем из бункера. Такой же гранулятор может быть установлен на выходе сухого гранулята.

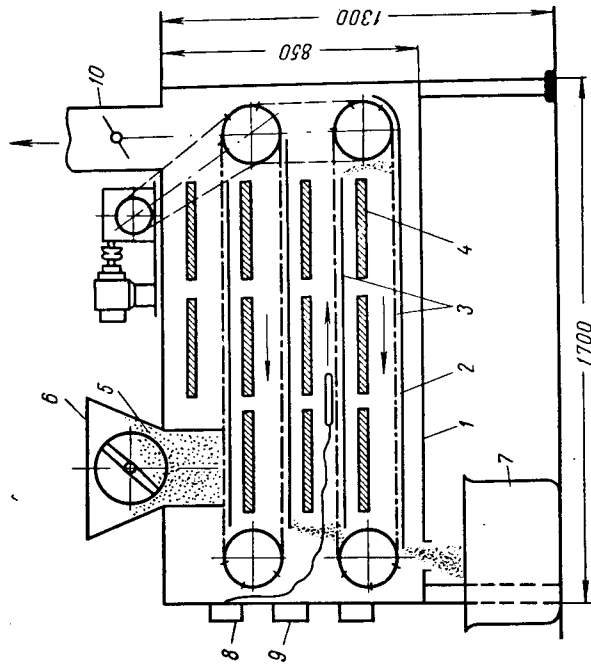


Рис. 10. Радиационная сушилка.
1 — камера; 2 — скребковые конвейеры; 3 — полки; 4 — термомоно-
чители; 5 — высушиваемая масса; 6 — бункер; 7 — приемник; 8 — тер-
морегулятор; 9 — командоаппарат; 10 — заслонка.

Скорость сушки, ее интенсивность, удельная производительность таких сушилок значительно выше, чем у воздушных сушилок.

Непрерывно действующая конвейерная сушилка позволяет механизировать и автоматизировать процесс сушки и может быть легко включена в поточную линию производства таблеток.

Распылительные сушилки

Распылительные сушилки применяются для сушки жидких материалов. Основной частью таких сушилок является камера, внутри которой сушка происходит

при распылении материала с помощью механических или пневматических форсунок или центробежных дисков.

Высушиваемый материал распыливается до капель диаметром в несколько десятков микрон и сушка происходит в течение нескольких секунд.

Механическое распыление производится при помощи форсунок различных конструкций, жидкость подается под давлением 30—200 атмосфер.

Пневматическое распыление позволяет сушить концентрированные растворы и суспензии.

Распыление под действием центробежной силы достигается подачей материала на диск, вращающийся со скоростью от 400 до 20 000 об/мин. Такие сушилки позволяют высушивать материал в виде суспензий, жидкой пасты и т. д.

Сушка сублимацией

За последние годы получил промышленное применение способ сушки материалов в замороженном состоянии в условиях глубокого вакуума. Он получил название сушки сублимацией, или молекулярной сушки. Этот способ позволяет сохранить основные биологические качества высушиваемого материала. При этом происходит испарение твердого тела без плавления, минуя жидкую фазу.

Пневматические сушилки

Основной частью пневматических сушилок является труба, в которой материал высушивается в потоке газа.

Для перемещения частиц в потоке необходимо, чтобы скорость воздуха была больше скорости движения частиц (10—30 м/сек).

Продолжительность сушки в пневматических сушилках определяется секундами, поэтому такие сушилки следует употреблять только для сушки материалов, из которых можно удалить часть свободной влаги. Для удаления связанной влаги пневматическую сушку комбинируют с другими видами сушки.

Для сушки материалов в условиях свободного омывания частиц потоком воздуха применяются аэрофонтанные сушилки с вихревым потоком, где происходит циркуляция высушиваемого материала. В загрузочную воронку подается влажный материал, который захватывается потоком воздуха и поступает в рюмку. В сушилке-рюмке происходит интенсивное перемешивание материала, который потоком увлекается в циклон.

Сушилки с кипящим слоем

В таких сушилках материал уложен на решетку, продуваемую воздухом со скоростью, необходимой для создания взвешенного слоя.

Основным недостатком сушилки в кипящем слое является неравномерность сушки вследствие забивания решетки.

Для устранения неравномерности сушки применяется направленное движение материала. С этой целью подача сырого материала производится в верхнюю часть с одной стороны сушилки, а удаление сухого материала осуществляется из нижней части с противоположной стороны сушилки.

За рубежом широкое применение нашли сушилки фирм «Мюнстер», «Аэроматик» и др. (рис. 11, 12, 13). В этих сушилках высушиваемый материал разрыхляется в вихре воздуха и приводится во взвешенное состояние. Необходимый вихрь воз-

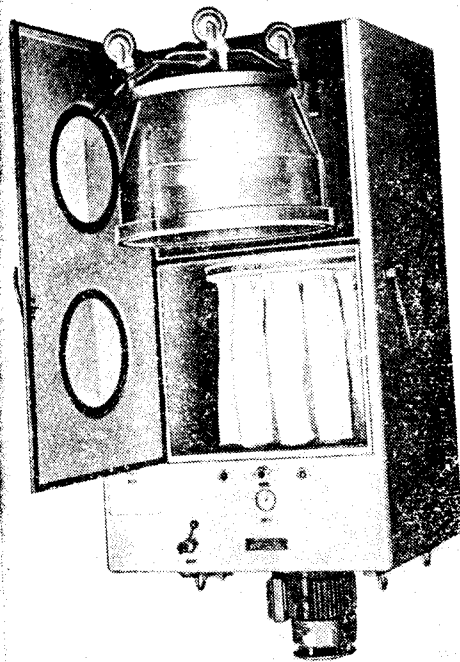


Рис. 12. Сушилка фирмы «Аэроматик».



Рис. 11. Сушилка фирмы «Мюнстер».

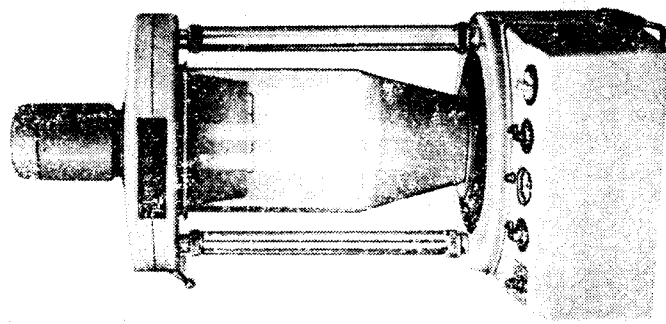


Рис. 13. Сушилка фирмы «Аэроматик» лабораторная.

духа создается вентилятором высокого давления, вмонтированным в верхней части сушилки и непосредственно соединенным с электродвигателем. Воздух, поступающий в сушилку, фильтруется и нагревается до определенной заданной температуры.

Всушиваемый материал находится в прозрачном сосуде, дно которого изготовлено из проволоочной сетки с механической опорой из перфорированной жести; падением имеет нержавеющая проволоочная сетка. В зависимости от выбора сетки и скорости движения воздуха перемешивание материала может быть усилено или уменьшено. Всушенные пылеобразные частицы материала задерживаются нейлоновым фильтром.

Вихревые сушилки имеют ряд преимуществ перед описанными ранее. Основное преимущество их — высокая производительность: время сушки материала в зависимости от его физических свойств и формы длится от 20 до 50 минут. Такие сушилки обычно потребляют мало энергии и занимают небольшую рабочую площадь. Сушилки такого типа являются наиболее перспективными, и можно полагать, что они будут взяты на вооружение химико-фармацевтических заводов.

ПРЕССОВАНИЕ

Для прессования лекарственных порошков и гранул применяются машины, называемые таблеточными.

Основным рабочим узлом таблеточных машин является пресс-инструмент, состоящий из матриц и пуансонов. Матрица — деталь из материала, хорошо сопротивляющегося истиранию, несущая в себе одно или большее количество калиброванных отверстий определенной формы (обычно цилиндрических). Пуансоны (штампы, штемпеля) — металлические стержни, которые входят в отверстия матрицы сверху и снизу. В отверстие матрицы с помощью загрузочной воронки подается таблетлируемый материал, который прессуется сжимающим движением пуансонов.

Основными типами таблеточных машин являются эксцентриковые, или ударные, и ротационные.

Эксцентриковые, или ударные, машины бывают салазочные и промежуточные.

В этом типе машин загрузочная воронка движется при работе на специальных салазках. Материал, поступающий из загрузочной воронки, попадает в канал матрицы, прикрепленной к матричному столу и ограниченной снизу нижним пуансоном. После этого воронка с материалом удаляется, верхний пуансон опускается вниз, спрессовывает материал и поднимается. Затем поднимается нижний пуансон и выталкивает таблетку, которая толчком башмака воронки сбрасывается в сборник (рис. 14).

Салазочные машины имеют ряд существенных недостатков. Основным из них является то, что прессование производится при помощи эксцентрика или коленчатого вала, поэтому машины работают с большим шумом; давление на прессуемый материал осуществляется только с одной стороны — сверху — и кратковременно (удар). Таблетки при этом прессуются неравномерно (верхняя половина уплотнена больше), а некоторые порошки плохо прессуются вследствие кратковременности цикла сжатия. Такие машины малопродуцательны: 30—50 таблеток в минуту. В настоящее время в массовом производстве они используются редко.

Таблеточные машины промежуточного типа (башмачные) (рис. 15). По конструкции и принципу работы они близки к салазочным, но отличаются от последних неподвижностью загрузочной воронки и матрицы. Таблетуемый материал подается в матрицу при помощи подвижного башмака, присоединенного к воронке посредством шарнира. Такое устройство питающего узла уменьшает возможность разрушения и расслоения гранулята. По производительности эти машины равноценны машинам салазочного типа.

Ротационные таблеточные машины. В отличие от ударных, машины такого типа имеют большое количество матриц и пуансонов (10—40). Матрицы смонтированы во вращающийся матричный стол. Пуансоны, верхние и нижние, скользят по направляющим и проходят между прессующими роликами, которые оказывают на них одновременно давление. При этом давление нарастает и убывает постепенно, что приводит к равномерному и мягкому прессованию таблеток сверху и снизу. В зависи-

мости от типа такие машины могут быть снабжены одной или двумя неподвижными загрузочными воронками.

В отечественной фармацевтической промышленности наиболее распространены ротационные таблеточные машины типа К-7-а фирмы «Табакуш», выпускаемые в Германской Демократической Республике (рис. 16). Ма-

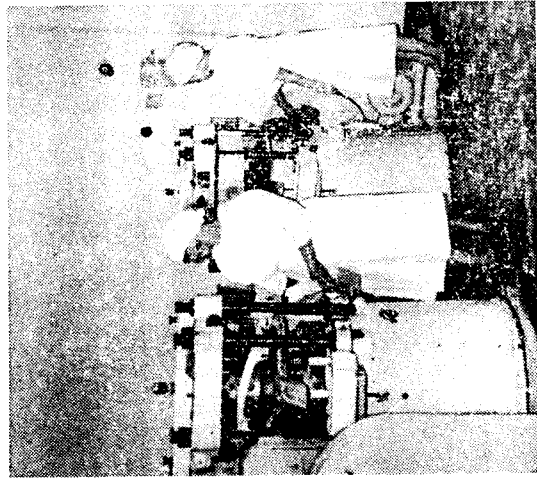
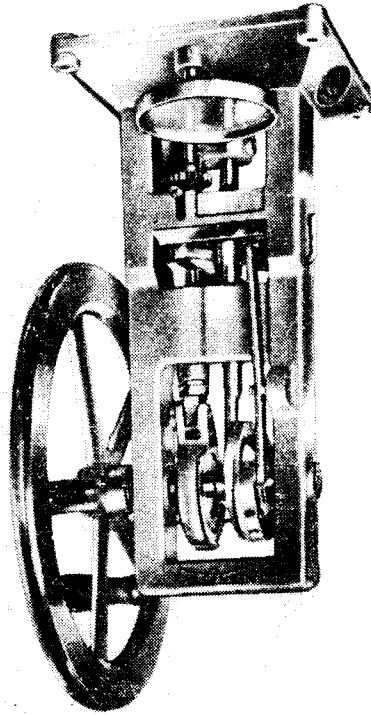
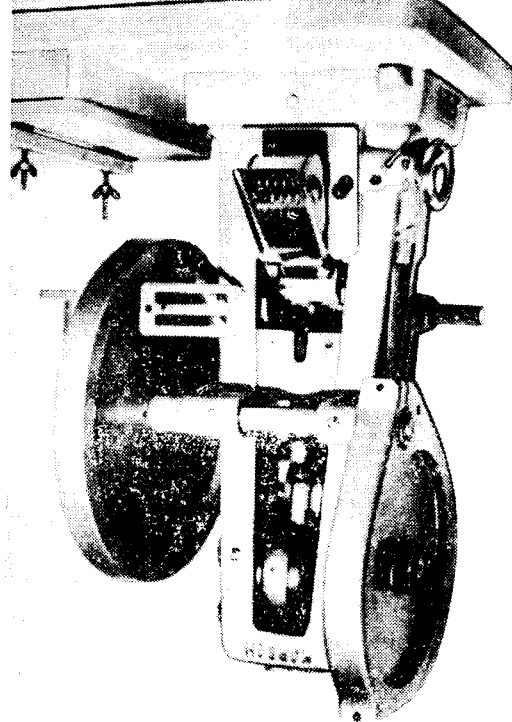


Рис. 16. Ротационный таблеточный пресс типа К-7-а фирмы «Табакуш».

шина имеет круглый матричный стол с 25 отверстиями для матриц. Стол вращается на вертикальном валу. Спирально с матрицами по специальным направляющим движатся верхние и нижние пуансоны. Матрицы заполняются таблетлируемым материалом при прохождении под неподвижной воронкой. Степень наполнения матрицы зависит от положения направляющей, которое регулируется специальной гайкой. Прессование происходит под воздействием верхних и нижних роликов.

На рис. 17 схематически представлено движение пуансонов при прессовании материала. Материал из загрузочной воронки поступает в матрицу. Верхний пуансон



В этот момент при помощи ползуна с роликом и верхнего пуансон находится в приподнятом положении. Нижний пуансон упирается в ролик, регулирующий матричное пространство, которое обуславливает вес таблетки. После наполнения матрицы таблетлируемым материалом стол, двигаясь синхронно с пуансонами, занимает положение, при котором верхний пуансон по копиру опу-

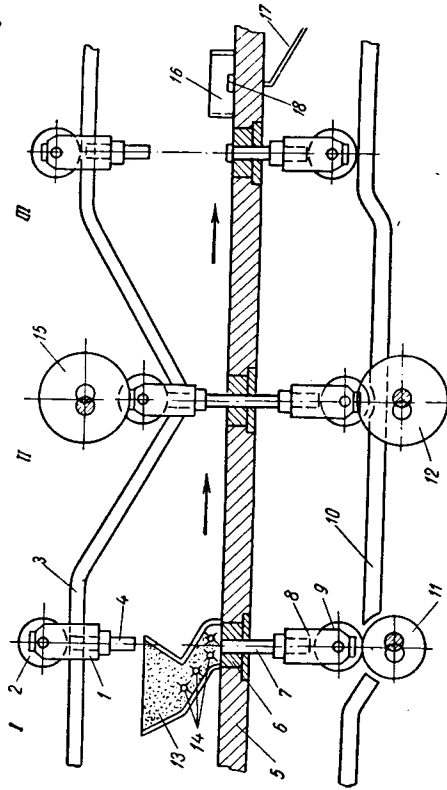


Рис. 17. Схема движения пуансонов при прессовании материала.
1 — верхний ползун; 2 — верхний ролик; 3 — верхний копир; 4 — верхний пуансон; 5 — стол; 6 — матрица; 7 — нижний пуансон; 8 — нижний ползун; 9 — нижний ролик; 10 — регулирующий ролик; 11 — верхний копир; 12 — ролик давления; 13 — загрузочная воронка; 14 — валики-крестовины; 15 — отсекающая пластинка; 16 — доток; 17 — ролик; 18 — таблетка.

скается вниз, прессует материал. Для увеличения давления прессования служат верхние и нижние давящие ролики. После этого верхний пуансон, передвигаясь по копиру, поднимается вверх; нижний пуансон, упираясь в ролик и копир, также поднимается вверх и выталкивает готовую таблетку из матрицы. Таблетка со стола отсекается планкой и сталкивается в приемник.

В последние годы отечественная химико-фармацевтическая промышленность снабжается таблеточными прессами зарубежных фирм «Килиан», «Манести», «Горн» и др. (рис. 18, 19). В отличие от описанных выше эти машины наряду с обычными таблетками могут производить многослойные таблетки и таблетки с покрытием.

Ротационная таблеточная машина типа «Пресскотер» фирмы «Килиан» (рис. 20) предназначена для производства обычных таблеток и таблеток с покрытием. Машина снабжена комплектом из 20 матриц и 20 пар пуансонов. Схема работы этой машины при производстве обычных таблеток описана выше.

Производство таблеток с покрытием основано на следующем принципе (см. схему, рис. 21). Предварительно

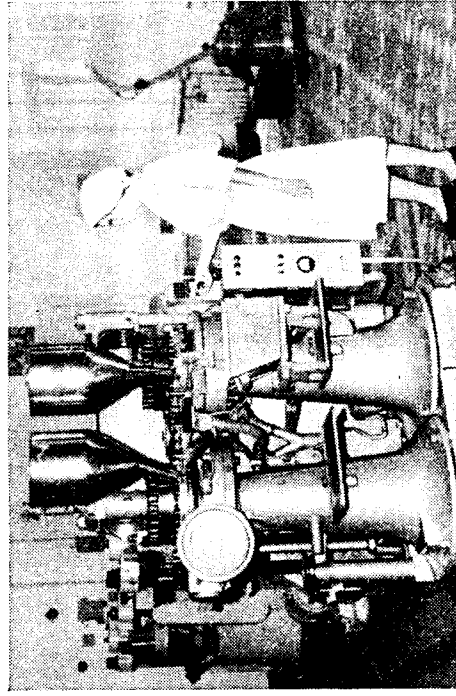


Рис. 18. Таблеточный пресс типа «Драйкота» фирмы «Манести».

получают таблетки, подлежащие покрытию (таблетки-ядра). После этого меняют комплект пуансонов и матриц на комплект большего диаметра (на 2—3 мм больше диаметра таблеток-ядер). В загрузочную воронку помещают гранулы покрытия, а в виброподаватель — таблетки-ядра.

При включении машины и виброподавателя последний через желоб подающей шайбы подводит таблетки-ядра к матрицам. Движение шайбы точно синхронизировано с движением матричного стола и ядра попадают в матрицы, предварительно наполненные материалом для нижнего покрытия. Особое приспособление центрует таблетки-ядра в матрице. После подачи материала верхнего покрытия происходит прессование. Вследствие то-

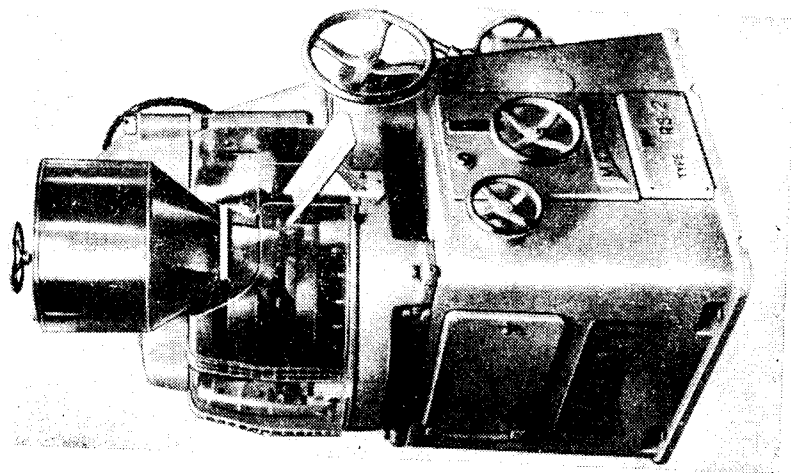


Рис. 19. Таблеточный пресс фирмы «Манестри».

го что диаметр покрытия больше диаметра таблетки-ядра, она оказывается покрытой равномерно со всех сторон (рис. 21).

Машина снабжена комбинированным электромеханическим сортировочным приспособлением, которое отбраковывает нестандартные по весу таблетки (отсутствие ядра, недостаточное количество материала покрытия).

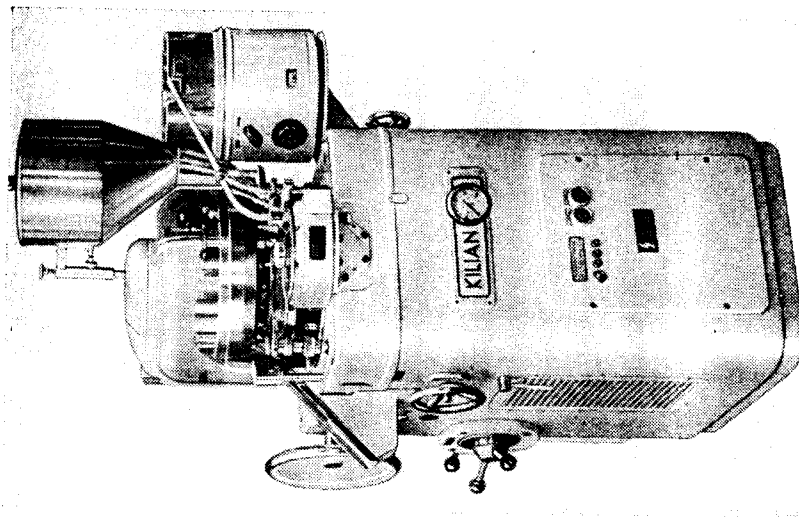


Рис. 20. Таблеточный пресс типа «Пресскотер» фирмы «Килиан».

Для установления толщины таблетки (матричное пространство) имеются три предела, которые указаны на специальной шкале.

Предел I	соответствует	толщине таблетки	от 0 до 3,5 мм,
предел II	»	»	» 3 до 6,5 мм,
предел III	»	»	» 6 до 9,5 мм.

Перед пуском машины в эксплуатацию устанавливаются соответствующий предел. Тонкое регулирование вы-

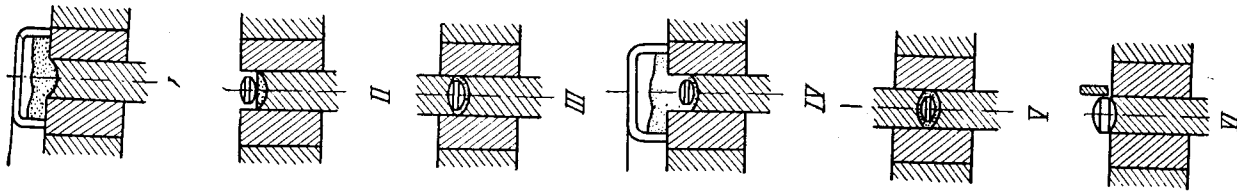


Рис. 21. Схема нанесения покрытия на таблетки прессованием.

I — первое наполнение матрицы массой для нижнего покрытия; II — ядро подводится шайбой и попадает на первое наполнение матрицы. Одновременно нижний пуансон опускается вниз; III — верхний пуансон свободно опускается и вдавливает ядро в нижнее покрытие; IV — верхний пуансон поднимается, матрица проходит второе наполнение и нижний пуансон поднимается до уровня дозировки; V — процесс прессования под прессующими роликами; VI — процесс прессования под прессующими роликами; VII — покрытая таблетка выталкивается из матрицы.

соты таблетки, которая зависит от положения нижнего прессующего ролика, производят посредством специального маховика.

Нижний прессующий ролик связан системой рычагов (эксцентрический вал — рычаг — тяга) и находится под давлением пружины, при натяжении которой с помощью маховика регулируется давление прессования.

ЛИТЕРАТУРА

Вейхгерц, Шредер Ю. Галеновые препараты и лекарственные формы в заводском производстве, 1935.
 Гуляев Ф. А. и др. Мед. пром. СССР, 1965, 3, 30.
 Касаткин А. Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. Изд. 7-е. Госхимиздат, 1960.
 Муравьев И. А. Учебник технологии лекарств и галеновых препаратов. Медгиз. М., 1961.
 Мусийко Б. Р., Носовичка С. А. Мед. пром. СССР, 1963, 5, 31.
 Сандер Ю. К. Технология и оборудование галеновых производств. Медгиз, 1956.
 Чухлебов К. С., Баканов Л. М. Мед. пром. СССР, 1964, 1, 32.
 Little A., Mitchell K. A. Tablet Making. Liverpool, England, 1951.

Глава III. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В ТАБЛЕТИРОВАНИИ

Таблетки получают в результате разнообразной обработки исходного материала: измельчения, просеива, смешивания, грануляции, сушки, прессования. Процесс обработки в целом называется технологическим процессом таблетирования.

Рецепт приготовления массы разрабатывает экспериментальная лаборатория предприятия или опытный цех, которые определяют свойства лекарственного вещества: его сыпучесть, прессуемость, способность скольжения, прилипаемость.

Для правильного выбора рецепта необходимо также знать, является ли материал ядовитым, раздражающим, взрывоопасным; как влияет на него влага, тепло, свет, воздух, давление; как он действует на пуансоны и матрицы.

В зависимости от всех свойств в рецепт массы включаются вещества, которые придают ей необходимые технологические качества. Эти вещества называются технологическими вспомогательными веществами.

По характеру свойств, которые технологические материалы придают таблетлируемой массе, они делятся следующим образом:

- 1) наполнители,
- 2) связывающие или склеивающие,
- 3) разрыхляющие,
- 4) скользящие и смазывающие.

НАПОЛНИТЕЛИ

Их прибавляют в массу для достижения необходимого веса таблетки в тех случаях, когда доза действующего вещества составляет тысячные или сотые доли грамма.

В качестве наполнителей применяются сахара, крахмалы, поваренная соль. Например, таблетки допана: допана 0,002, хлористого натрия 0,098.

СВЯЗЫВАЮЩИЕ ИЛИ СКЛЕИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

В производстве таблеток эти средства имеют большое значение, так как наряду с другими факторами определяют технологические свойства материала — его поведение при прессовании и свойства готовой таблетки — прочность, распадемость и внешний вид.

С помощью связывающих веществ порошкообразный материал превращается в зернистый, что улучшает его текучесть и точность дозирования. Вместе с тем увеличивается сцепление между частицами и уменьшается упругое последствие.

Применяются следующие связывающие вещества: вода, спирт, натуральные камедесмолы — гуммиарабик; белковые вещества — желатина; полисахариды — крахмал, ультраамилопектин; сахара — глюкоза, сахароза; синтетические — поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксид, метилцеллюлоза, натрий-карб-оксиметилцеллюлоза.

Связывающие вещества применяют обычно в водном растворе.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СВЯЗЫВАЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

В тех случаях, когда лекарственный порошок растворим в увлажнителе, полагают, что при сушке между частицами из пересыщенных растворов самого вещества у поверхностей смоченных частиц образуются кристаллические мостики, которые обуславливают связь между ними и прочность гранул. Из этого вытекает, что увлажняемая масса должна хотя бы частично растворяться в увлажнителе, ибо только в этом случае образуются концентрированный раствор самого действующего вещества, который обладает склеивающими свойствами. Чем больше растворимо таблетлируемое вещество в растворителе при достаточном количестве последнего, тем прочнее получается гранулы после высушивания.

Если вещество растворимо в увлажнителе лишь в незначительной степени, тогда оно выкристаллизовывается на поверхности частиц в очень малом количестве тонкими слоями, не образуя мостиков. Такие гранулы после сушки рассыпаются.

В тех случаях, когда порошок нерастворим в чистой жидкости, применяются склеивающие растворы полимерных веществ. Они обладают способностью прочно связывать поверхность частиц благодаря величине своих молекул и образованию между частицами промежуточного слоя. Растворитель удаляется высушиванием.

Фирма «Стокс» (Информационный бюллетень № 1, 1958) приводит следующую классификацию главных связывающих веществ и их эффективности, а также рекомендации по их применению (табл. 5).

Таблица 5
Связывающие вещества

Наименование	№ сухого веса	Способ применения	Растворимость в воде	Жидкость, порошок	Индекс эффективности
1 Агар-аггин	0,5—2	2, 1	Да	Порошок	В
2 Декстрин	1—4	1, 2	»	Жидкость	А
3 Декстроза	5—20	4, 3	»	Порошок	»
4 Желатина	1—3	1	»	Жидкость	»
5 Глюкоза	1—5	1, 4, 3	»	Оба	»
6 Камель	1—5	1, 4	Мало	Оба	»
7 Крахмал (паста)	1—3	1, 2	Оседает	Жидкость	»
8 Сахар (сахароза)	2—20	1, 4, 2	Да	Оба	С
9 Вода	0,5—25	1	Да	Жидкость	А
10 Ультраамилопектин					
11 Смолы, воски	2—5	5	Мало	Оба	С

Примечание. Индекс А означает самую лучшую эффективность, В — хорошую, С — среднюю.

Способы применения

1. В растворе: хорошо смешивают с порошками до образования влажной, зернистой, непастообразной массы.
2. Прибавляют в сухом виде: смесь увлажняют до образования влажной, зернистой массы.

3. Прибавляют в сухом виде и прессуют или слегка увлажняют и таблетуют без сушки.
4. Прибавляют в сухом виде.
5. Прибавляют в сухом виде и смешивают в горячем состоянии.

Первый способ является наиболее эффективным. Главное в этом способе — тщательное смешивание для равномерного распределения связующего, в особенности при использовании концентрированных растворов.

В отечественной медицинской промышленности применяются следующие связывающие вещества: вода, спирт, крахмальный клейстер 5—15% концентрации, сахарный сироп, раствор глюкозы, желатина.

Во всех случаях растворителем является вода. Только воду применяют в тех случаях, когда действующие вещества обладают высокой прессуемостью и растворимы в воде. Преимущественно же применяется крахмальный клейстер различной концентрации.

Вещества с плохой прессуемостью и плохой сыпучестью нуждаются в добавлении большого количества связывающих веществ. В этом случае с целью увлажнения необходимо применять концентрированный крахмальный клейстер (8—12%) в количестве до 25% для нерастворимых в воде действующих веществ и до 10% — для растворимых.

При пересчете на сухой вес крахмала указанные количества соответствуют 1—3%.

Глюкоза. Растворы глюкозы 10—50% применяются при необходимости упрочнения таблетки. В случаях длительного хранения таких таблеток в бумаге или картоне они притягивают влагу и размягчаются.

Заготавливают обычно глюкозный сироп 43° Боме, который хорошо сохраняется.

Сироп сахарный. Применяется в случае необходимости упрочнения таблеток, а также при изготовлении полностью растворимых таблеток. Обычно сироп готовится из 2 частей сахарозы и 1 части воды. Для снижения вредности распадаемости таблеток применяются разведенные сиропы 1:1.

Фирма «Сток» рекомендует 10—50% сиропы. Крахмальные клейстеры: густой — 1 часть крахмала с 8 частями воды; жидкий — 1 часть крахмала с 20 частями

Желатина. Используется 4—10% теплый раствор. ~~Служит для связывания при гранулировании~~ коллоидных веществ, **большой частью растительных экстрактов.**

При исследовании прочности таблеток в зависимости от входящих в них связующих веществ некоторые авторы установили, что наивысшую прочность таблеток при сравнимых условиях дает желатина и декстрин, затем гуммиарабик и карбоксиметилцеллюлоза, наименьшую — альгинат натрия.

Nelson, проводя опыты с таблетками одного наименования, нашел, что небольшую прочность даст метилцеллюлоза, затем желатина, трагакант и т. д.

Синтетические полимеры

Поливинилпирролидон — высокомолекулярное соединение с молекулярным весом от 30 000 до 50 000. Растворяется в воде и спирте, не растворяется в других органических растворителях.

Лерман и Скоуен применяли водные растворы поливинилпирролдона в концентрациях 5—25% при таблетировании соды, аспирина, аскорбиновой кислоты, карбоната магния, салицилата натрия и нашли, что он является более эффективным связующим средством, чем крахмальный клейстер, сахарный сироп и раствор гуммиарабика.

Работы, проведенные в ХНИХФИ с пенициллином F, глюкозой, аспирином, аскорбиновой кислотой, показали, что поливинилпирролидон с молекулярным весом 50 000 по сравнению с крахмальным клейстером создает большую прочность таблеток.

РАЗРЫХЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА

Для достижения распадаемости таблеток в воде в предписанный промежуток времени вводятся вспомогательные вещества, оказывающие разрыхляющее действие. Эти вещества называются разрыхлителями. Разрыхляющие вещества подразделяются на три вида:

- 1) поглощающие воду, набухающие и разрывающие таблетку;

- 2) при взаимодействии с водой выделяющие газ;
- 3) улучшающие смачивание или поверхностно-активные.

Действие всех этих веществ заключается в том, что набухшие вещества, газ разрыхляют таблетку, облегчают доступ жидкости внутрь и тем самым ускоряют ее распадаемость.

В настоящее время в отечественной промышленности в производстве таблеток общепринятым разрыхлителем является крахмал (в основном картофельный).

Существует много видов крахмала: картофельный, пшеничный, кукурузный, банановый и др. Они различаются по форме и размерам частиц, содержанию влаги, водорастворимых и эфирорастворимых экстрактивных веществ.

Картофельный крахмал. В основном это простые зерна, яйцевидные и сферические, часто слегка приплюснутые. Яйцевидные зерна имеют диаметр 30—100 μ , сферические — 10—35 μ .

Рисовый крахмал. Простые и сложные зерна. Сложные содержат от 2 до 150 зерен. Простые зерна имеют 2—12 μ в диаметре, сложные — 12—30 μ в длину и 7—12 μ в ширину.

Кукурузный крахмал. Многогранные или округлые зерна 10—30 μ в диаметре.

Пшеничный крахмал. В основном это простые зерна круглой или овальной формы; меньше — 5—10 μ в диаметре, большие — от 20—25 до 50 μ в диаметре.

Ранее полагали, что разрыхляющее действие крахмала обусловлено набуханием крахмальных зерен при температуре воды 37°, при которой производится проба на распадаемость. Эта точка зрения сейчас опровергается. По мнению Ingrem и Lowenthal, при температуре воды 37°С увеличение объема зерен за счет набухания составляет 5—10%. Ряд авторов показал, что сильное набухание зерен крахмала наступает в процессе клейстеризации крахмала при температуре выше 50°С, так как только при действии горячей воды разрушаются зерна крахмала. При этом крахмал из ограниченно набухающего превращается в неограниченно набухающее вещество. В доказательство можно привести таблицу температур набухания и клейстеризации различных видов крахмала (табл. 6).

Таблица 6

Вид крахмала	Температура по Цельсию		Полная клейстеризация
	без изменения	сильное набухание	
Картофельный	45°	55°	65
Пшеничный	45°	60°	80
Кукурузный	50°	65°	75
Рисовый	60°	70°	80

Как показали исследования Вапо и сотрудишников, сферические зерна крахмала создают в таблетке большую микропористость, что в соединении с его высокой гидрофильностью способствует лучшему проникновению жидкости внутрь таблетки. С повышением количества крахмала увеличивается пористость и улучшается распадаемость.

По эффективности действия Morgzejewski располагает крахмалы по видам в такой ряд: картофельный, кукурузный, пшеничный.

Поэтому можно сказать, что распадаемость таблеток при всех прочих равных условиях будет лучше в случае применения картофельного крахмала.

А. В. Думанский показал, что вследствие высокой гидрофильности картофельного крахмала его зерна поглощают до 35% воды. Из них 20,7% воды вступают в химическую связь в структуре крахмала, вследствие чего до этого предела влажности зерно интенсивно набухает. Остальная поглощенная вода образует на поверхности зерна адсорбционные слои, которые оказывают расклинивающее действие между зернами крахмала.

Товарный крахмал содержит до 20% влаги, поэтому практически набухание его зерен ничтожно. Набухание зерен будет тем больше, чем меньше содержание в крахмале влаги. Исходя из этого, можно предполагать, что чем суше крахмал, тем больше он поглощает влаги и тем сильнее его разрыхляющий эффект.

Однако ряд авторов показал, что крахмал не может быть универсальным разрыхлителем. В некоторых случаях в зависимости от свойств таблетлируемых веществ он может оказать обратное действие — тормозить распадаемость.

котегория, Magipone при изготовлении таблеток натриевой соли парааминосалициловой кислоты наблюдали, что прибавление крахмала задерживает распадение. При этом на поверхности таблеток обнаруживался желатинообразный слой, который блокировал растворимость соли в воде.

Такое же явление наблюдали Соорег и Вресхт в таблетках салицилата натрия. Возможно, что в данном случае щелочность таблетлируемых веществ вызывает желатинизирование крахмала.

Эти факты показывают необходимость при использовании крахмала исходить из физико-химических и технологических свойств исходных таблетлируемых веществ.

В последние годы большое внимание уделяется изучению веществ, способных к набуханию при контакте с водой, в целях применения их в производстве таблеток в качестве разрыхляющих средств. Изучено свыше 30 природных и синтетических веществ. Эффективными оказались: очищенная порошкообразная целлюлоза, метилцеллюлоза, альгинатная кислота и ее натриевая и кальциевая соли, высушенная и измельченная пулупа мякоти цитрусовых, бентонит, каолин, порошок природной губки, вигум (алюмо-силикатный коллоид), полисахаридные кислоты ильма, формальдегид-казеин, аэросил (силикагель), ультраамилопектин (натрий амилогликолят) и др.

Все эти вещества обладают разной величиной гидратации, т. е. способностью поглощать воду, и разной степенью набухания. Критерием их оценки является водопоглощение.

В таблеточном производстве разрыхляющие вещества вводят в массу в различных стадиях технологического процесса: а) до грануляции, б) после грануляции, в) часть до грануляции (в увлажненную массу), а другую часть после грануляции (в опудривающую смесь).

Многочисленные исследования различных авторов в этой области показали, что наиболее правильным является третий способ: введение части разрыхлителя до грануляции вместе с другими добавками. Это объясняется следующим: распадеемость таблеток — процесс, обратный прессованию.

Прессование: порошок → гранулы → таблетки.

Распадеемость: таблетки → гранулы → порошок.

Разрыхлитель, добавленный к готовым гранулам перед прессованием, способствует распадению таблеток на гранулы; введенный в массу до грануляции — разрыхляет гранулы до мелких частиц.

СКОЛЬЗЯЩИЕ И СМАЗЫВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Одной из проблем таблеточного производства является получение хорошей текучести гранулята в питающих устройствах. Текучести препятствуют: 1) сила трения между соприкасающимися поверхностями частиц, мешающая их скольжению; 2) сила трения между поверхностью и стенкой загрузочной воронки.

Для преодоления последствий трения в таблетирuemую массу вводят скользящие вещества.

Скользящие вещества отличаются слабой способностью к деформации, их частицы имеют гладкую поверхность и симметричную или пластинчатую форму и слоистую структуру; они сглаживают неправильные формы гранул.

В качестве скользящих средств применяют крахмалы, тальк, полиэтиленоксид.

Seth показал, что все разновидности натуральных крахмалов имеют очень хорошие скользящие свойства; наилучшими скользящими свойствами обладает картофельный крахмал, наименее — рисовый. Тальк увеличивает прочность и время распадеемости таблеток. Недостатком талька является его травмирующее действие на слизистую оболочку желудка и кишечника. Поэтому его применяют в количестве не более 3% от общего веса таблетирuemой массы.

Скользящие средства — крахмалы и тальк — располагаются на поверхности гранул.

Функция смазывающих средств или смазок заключается в том, чтобы преодолеть силы трения: 1) между гранулами и стенкой матрицы; 2) между таблеткой и стенкой матрицы. Это облегчает выталкивание спрессованной таблетки из матрицы и предотвращает прилипание гранулята и таблетки к поверхности пуансона и матрицы.

Жидкие смазки образуют тонкую пленку между трущимися поверхностями.

Смазки по механизму действия делят на две группы: 1) гидродинамические, жидкостные смазки, которые разделяют две поверхности слоем жидкой смазки и предохраняют соприкасающиеся поверхности от сухого трения;

2) граничные — твердые смазки, создающие полимолекулярный слой на поверхности металла.

К гидродинамическим смазкам относятся: парафин + белый вазелин (равные части по весу), белый вазелин + минеральное масло (равные части по весу), минеральное масло.

Эффективность действия смазок зависит от их вязкости. Только твердые смазки создают полимолекулярный пограничный слой, который не разрушается при давлении.

Слой остальных смазок легко нарушается даже при малой выталкивающей силе и не предохраняют поверхность таблеток от истирания при выталкивании.

Слой граничных смазок прилипают к стенке матрицы сильнее, чем к материалу таблеток. Это объясняется химическим взаимодействием смазок с металлом штампуемых частей.

Такие слои могут образовываться органическими веществами, которые способны к конденсации, например полиэтиленоксид, жирные кислоты, стеариновая. В последнем случае защитный слой будет представлять собой мыло, т. е. соединение стеариновой кислоты с окисью металла, которая образуется на штампуемых частях при действии влаги и атмосферного кислорода.

Эти два класса веществ — скользящие и смазывающие — надо разграничивать ввиду различия их функций.

Вазелиновое масло и стеариновая кислота смазывают, но ухудшают текучесть таблетлируемой массы. Натуральные крахмалы улучшают текучесть, но смазывающими свойствами не обладают. Тальк обладает и теми, и другими свойствами, что объясняется его слоистым строением: плоские частицы скользят друг относительно друга и обеспечивают скользящее и смазывающее действие.

В табл. 7 приводятся характеристики скользящих и смазывающих средств и способов их применения по рекомендации фирмы «Стокс» (Информационный бюллетень № 2, 1958).

Характеристика скользящих и смазывающих средств

№ п. п.	Наименование	№ сушого веса	Способ применения	Растворимость в воде	Жидкость, порошок	Индекс эффективности
1	Крахмал	1—5	1, 3	Нет	Порошок	В, С
2	Стеараты кальция	0,25—2	1	»	»	А
3	Масло вазелиновое	0,25—2	2, 4	»	Жидкость	С
4	Стеариновая кислота	0,25—2	1, 3	»	»	А
5	Тальк	1—5	1	»	Порошок	А

Примечание. Индекс А означает лучшую степень эффективности, В — хорошую, С — удовлетворительную.

Способы применения

1. Мелкий порошок прибавляют к готовому грануляту.

2. Жидкость прибавляют к готовому грануляту.

3. Порошок или жидкость прибавляют во время гранулирования.

4. Покрывают стенку матрицы тонким слоем масла, которое поступает из войлочного диска под матрицей или через сальник на нижнем пуансоне.

Наиболее эффективным является первый способ. Гранулят, подвергающийся смазыванию, должен смешиваться со смазывающим веществом в течение непродолжительного времени, иначе гранулы разрушаются и образуется большое количество пыли и мелкого порошка.

Применяются вещества или смеси, которые равным образом являются скользящими и противоприлипающими. К ним относятся: крахмальная смесь по Вейхгерцу и Шредеру (1 часть масла-какао и 9 частей крахмала); тальк-стеарин (980 г талька овлажняют раствором из 20 г стеариновой кислоты в 70 г эфира, сушат при температуре не выше 35° и просеивают); тальк-стеарин (5 весовых частей стеарина с 95 весовыми частями талька растирают в шаровой мельнице и просеивают).

Комбинированными свойствами обладают также стеараты кальция и магния.

Порошкообразные смазывающие вещества более эффективны, чем раствор или суспензия, так как они покрывают гранулу. Чем мельче порошок, тем лучше он обволакивает гранулу.

В отечественной промышленности применяются главным образом тальк, стеариновая кислота, стеараты кальция и магния, стеарин, а в некоторых случаях вазелиновое масло и крахмально-стеариновая смесь. Количества этих веществ ограничены общей статьей Государственной Фармакопеи «Таблетки»: талька не более 3%, вазелинового масла не более 2%, стеариновой кислоты, стеаратов кальция и магния 1%, за исключением отдельных случаев, указанных в соответствующих статьях. При таблетировании легко прилипающих материалов рекомендуется смесь из 3% талька и 0,5% медицинского вазелинового масла.

Стеариновая кислота применяется в форме тонкого порошка. Смесь талька и стеариновой кислоты, внесенная в таблеточную массу, придает таблеткам хороший вид и блеск. Наилучшей является смесь из 1 части стеариновой кислоты и 5 частей талька. Этой смеси прибавляют от 1 до 3%.

Стеараты кальция и магния применяются в смеси с тальком в тех же пропорциях. Смазывающие порошки перед употреблением просеивают через сито с размером отверстий 0,2 мм.

Очень маленькие таблетки требуют меньшего количества смазывающего вещества, чем крупные, ввиду небольшой площади соприкосновения с матрицей.

Поверхностно-активные вещества

Необходимым условием для распадаемости таблеток является проникновение жидкости внутрь них по капиллярной системе, которая состоит из сообщающихся между собой пор. Поступление жидкости внутрь таблетки облегчается высокой смачиваемостью таблетированного вещества.

По классификации Ребиндера все твердые вещества по смачиваемости подразделяются на две группы.

1. Гидрофильные вещества с гетерополярной (ионной) структурой. Они обладают меньшей разностью полярностей по отношению к воде, чем к неполярной жидкос-

ти. Вода ближе им по молекулярной природе, поэтому у таких веществ лучше избирательная смачиваемость и растворимость. К ним относятся: соли, некоторые коллоидные вещества гелеобразной структуры и ряд веществ, имеющих в химической структуре гидрофильные (полярные) группы: $-\text{OH}$, $-\text{COH}$, $-\text{HSO}_4$ и др.

2. Гидрофобные вещества, лучше смачиваемые неполярной углеводородной жидкостью. У них разность полярностей по отношению к неполярным жидкостям меньше, чем к воде. Эти вещества имеют гомеополлярную (атомно-электронную) решетку в отличие от типичной ионной решетки гидрофильных тел. К ним относятся ациклические углеводороды, коллоидные вещества типа каучука, смол, некоторые органические пластмассы.

Степень смачивания твердого тела жидкостью определяется косинусом краевого угла смачивания ($\cos \Theta$). Если краевого угол равен нулю, это означает полное смачивание; если он имеет какое-то значение, отличающееся от нуля, то смачивание неполное.

Связь между проникаемостью и смачиваемостью можно определить, исходя из следующих соображений: при краевом угле смачивания больше 90° вода не проникает в узкие проходы между частицами спрессованного вещества. Лучшей водопроницаемости будет способствовать понижение поверхности натяжения воды, увеличение расстояния между частицами и хорошая смачиваемость материала частиц. Последнее достигается гидрофизацией поверхности гидрофобных веществ с помощью добавления поверхностно-активных веществ, которые уменьшают краевой угол смачивания на поверхности гидрофобных веществ.

Дифильная молекулярная структура поверхностно-активных веществ (гидрофильная полярная группа с большим сродством к воде и длинная неполярная липофильная углеводородная цепь) определяет основное свойство этих веществ — поверхностную активность. Это свойство основано на адсорбции молекул поверхностно-активных веществ из растворов и образовании на поверхности твердой фазы адсорбционных гидрофильных слоев. Гидрофилирующее действие этих слоев связано с тем, что полярные группы ориентируются наружу, понижаяют поверхностное натяжение и обеспечивают смачивание на раннее гидрофобной поверхности.

Поверхностно-активные вещества применяют в малых концентрациях, так как изменение интенсивности взаимодействия молекул различных веществ достигается при небольшой толщине адсорбционных слоев, иногда мономолекулярных.

В настоящее время поверхностно-активные вещества подразделяются на три группы:

- 1) катионоактивные,
- 2) анионоактивные,
- 3) неионогенные.

Для использования в таблеточном производстве используют анионоактивные вещества: натрий лаурил-сульфат, аэрозоли (производные сульфоянтарной кислоты), твины (окисиэтильные производные жирных кислот многоатомных спиртов).

Способы введения поверхностно-активных веществ в таблетлируемую массу различны: с увлажнителем, в виде раствора для опрыскивания гранул, в виде тонкого порошка в стадии опудривания.

Как правило, поверхностно-активные вещества применяются в небольших количествах (десятые доли процента) по отношению к действующим веществам в сочетании с крахмалом — капиллярообразующим средством и разрыхляющими веществами, набухающими при контакте с водой. В этом случае комбинация разрыхляющих и поверхностно-активных веществ оказывает синергическое действие — распадаемость таблетки обусловлена объединенным механизмом смачиваемости, капиллярности и набухаемости. Такие сочетания разрыхляющих веществ признаются наиболее эффективными.

ЛИТЕРАТУРА

- Адам Н. К. Физика и химия поверхностностей. ОГИЗ, Гостехиздат, 1947.
- Барташевич О. А. Мед. пром. СССР, 1962, 3, 38.
- Брыкова З. И., Тырина Е. А., Мартынова Т. В. Мед. пром. СССР, 1961, 12, 43.
- Вейхерц И., Шредер Ю. Галеновые препараты и лекарственные формы в заводском производстве. 1935.
- Глузман М. Х., Дашевская Б. И. Мед. пром. СССР, 1962, 3, 15.
- Государственная Фармакопея СССР IX изд.
- Думанский А. В. Лиофильность дисперсных систем. Киев, 1960.

- Думанский И. А., Яковкина Е. А. Колл. ж., 1952, 14, 1, 37.
- Ивановская И. А., Черняева В. А., Пожарская А. Т. Мед. пром. СССР, 1963, 9, 24.
- Муравьев И. А. Учебник технологии лекарств и галеновых препаратов, Медгиз, М., 1961.
- Носовицка С. А., Борзунов Е. Е., Сафинулин Р. М. Фарм. журн., 1962, 4, 6.
- Носовицка С. А., Борзунов Е. Е., Огненко В. П., Борисенко Ю. Б. Фарм. журн., 1964, 1, 41.
- Пивненко Г. П., Чернов М. Ю., Сало Д. П. Фарм. журн., 1961, 2, 31.
- Рейпидер П. В. Физико-химия флотационных процессов. Металлургия, 1933.
- Сало Д. П., Оичаренко Ф. Д., Кулиш Г. А. Фарм. журн., 1965, 5, 9.
- Сандер Ю. К. Технология и оборудование галеновых производств. Медгиз, 1956.
- Сафиулин Р. М., Носовицка С. А., Борзунов Е. Е. Фарм. журн., 1962, 3, 17.
- Фигуровский Н. А., Курицкая А. И. Мед. пром. СССР, 1950, 5, 9.
- Bano T., Szarvas T., Aradi L. Pharm. Zentralhalle, 1961, 5, 221.
- Cooper B. F., Brecht B. A. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1957, 9, 521.
- Firouzabadian A., Huick C. L. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1954, 4, 248.
- Gross H. M., Becker C. H. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1952, 3, 157.
- Holstius E. A., DeKay H. G. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1952, 41, 505.
- Ingram I. T., Lowenthal W. J. Pharm. Sci., 1966, 55, 614.
- Kwan Ch., Swart F. O., Mattocks A. M. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1957, 4, 236.
- Matsumaru H. Jakugaku Zasshi, 1958, 78, 1198.
- Matsumaru H. J. Pharm. Soc. Jap., 1959, 1, 63.
- Modrzejewski F., Wochna L. Acta Polon. Pharm., 1965, 4, Rotteglia E., Marinone A. Bull. Chim. pharm., 1957, 96, 2, 83.
- Seth P. L. The Influence of Physical and mechanical Factors in Tablet Making, Kent House, Calcutta, 1956.
- Strickland W. A. et al. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1956, 1, 51.
- Strickland W. A. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1960, 1, 35.
- Train D., Hersey J. A. J. Pharm. (London), 12, Suppl. 1960, 97.

Технологический процесс таблетирования состоит из следующих стадий:

- 1) подготовка сырья;
- 2) смешивание порошков (сухое);
- 3) увлажнение порошков и перемешивание их;
- 4) грануляция влажной массы;
- 5) сушка влажных гранул;
- 6) раздробление сухой массы;
- 7) опудривание сухих гранул;
- 8) прессование и отбраковка.

ПОДГОТОВКА СЫРЬЯ

При подготовке сырья необходимо соблюдение ряда правил.

1. Некоторые твердые вещества должны быть превращены в мелкий порошок, так как тонкость порошка способствует равномерному смешиванию массы и лучшей ее пластичности.

2. Вещества с излишней влажностью (крахмал, натрий бромистый и др.) перед смешиванием должны быть подсушены.

3. Перед смешиванием порошкообразные вещества — основные и вспомогательные — следует просеять через сито.

4. Все потребное сырье должно быть точно взвешено и должно находиться на месте работы.

СМЕШИВАНИЕ ПОРОШКОВ

Смешивание порошков производится с целью достижения однородности массы и равномерности распределения действующего вещества в таблетках.

Равномерность смешивания зависит от следующих факторов:

а) **поверхностных сил частичек смешиваемых веществ.** Эти силы обусловлены поверхностным натяжением плеческих зарядов, возникших на поверхности электростатического заряда, возникающих на поверхности частичек во время трения их друг о друга и частично действием сил ван дер Ваальса. Так как эти силы действуют на поверхности частиц, то чем больше их общая поверхность (по мере того, как уменьшается размер самих частиц), тем больше влияние поверхностных сил, тем меньше текучесть и способность частиц к сдвигу относительно друг друга. Эти силы вызывают слипание частиц и затрудняют равномерное распределение частиц и затрудняют равномерное распределение одного порошка в другом;

б) **формы и величины частиц.** В порошках с частицами удлиненной, пластинчатой, разветвленной формы равномерность смешивания достигается медленнее и требуются специальные приемы, поскольку, кроме поверхностных сил, здесь может иметь место механическое зацепление частиц. Лучший эффект распределения достигается с равноосными частицами (многогранники, шары и др.).

При смешивании порошков с частицами различной величины иногда наблюдается разделение, при котором мелкие частицы проскальзывают в промежутки между крупными и концентрируются на дне смесителя;

в) **удельного веса материала.** В порошках одинакового размера, но различающихся по удельному весу так же часто наблюдается стремление к разделению. Частицы с большим удельным весом стремятся концентрироваться в нижних слоях смеси.

Смешивание разнородных компонентов, отличающихся гранулометрическим составом, цветом, удельным весом, проводится механическим путем в смесителях различной конструкции.

Иногда совмещают операции размола и смешивания, чем достигается определенный качественный эффект. При обработке цветных порошков во всех случаях при смешении этих операций получается однородная смесь.

Операция смешивания состоит из нескольких этапов:

- 1) загрузка порошков;
- 2) смешивание сухих порошков;

- 3) увлажнение смеси порошков;
- 4) перемешивание влажной массы;
- 5) выгрузка влажной массы.

При загрузке порошков необходимо придерживаться следующих правил:

- а) к большему количеству добавлять меньше;
- б) ядовитые и сильнодействующие вещества, применяемые в малых количествах, предварительно просеивать через тонкое сито, добавлять к массе отдельными порциями в виде тритураций, т. е. в разведении с наполнителем в концентрации 1:100;
- в) окрашенные вещества и вещества с большим удельным весом загружают в смеситель в последнюю очередь;

г) нельзя вводить легко летучие эфирные масла в смешиваемую массу, так как практически во время смешивания они улетучиваются. Эти вещества вводятся в сухую гранулированную массу перед прессованием в стадии опудривания.

Практика отечественного производства таблеток показывает, что время, необходимое для смешивания простой прописи (двух- и трехкомпонентные) в сухом состоянии, составляет 5—7 минут, для более сложной — 10—12 минут.

После смешивания сухих порошков в массу отдельными порциями добавляют увлажнитель и продолжают операцию. Крахмальный клейстер, раствор желатин, сахарный сироп готовят в котлах с паровым обогревом.

Подача увлажнителя отдельными порциями необходима для предотвращения комкования массы. Особенно это относится к раствору желатин, так как теплый желатиновый раствор, вылитый на холодный порошок, может образовать комки.

При влажном смешивании порошков равномерность распределения в значительной степени улучшается, не наблюдается разделения порошковых частиц и расслоения массы, улучшается ее пластичность. Перемешивание смоченных порошков сопровождается некоторым уплотнением массы вследствие вытеснения воздуха, что позволяет получать более плотные и твердые гранулы.

Время перемешивания влажной массы: для простых смесей 7—10 минут, для сложных — 15—20 минут.

Оптимальное количество увлажнителя определяется заранее, исходя из физико-химических свойств порошков, и должно быть указано в регламенте.

Ошибка может привести к браку: если увлажнителя ввести мало, то гранулы после сушки будут рассыпаться, если много, то масса будет вязкой, липкой и плохо гранулируемой.

Масса с оптимальной влажностью представляет собой влажную, компактную смесь, не прилипающую к руке, но рассыпающуюся при сдавливании на отдельные комочки.

Равномерность распределения действующего вещества в массе проверяется химическим анализом проб.

Закончив операцию смешивания, мастер выгружает влажную массу из смесителя в контейнер и подает на грануляцию.

ГРАНУЛИРОВАНИЕ ВЛАЖНОЙ МАССЫ

Грануляция или протирание влажной массы проводится с целью уплотнения порошка и получения равномерных зерен — гранул, обладающих хорошей текучестью.

По этому способу обрабатывают порошки, имеющие плохую текучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами. В обоих случаях в массу добавляют склеивающие растворы, которые улучшают сцепление между частицами.

Стадия влажного гранулирования включает следующие операции:

- 1) гранулирование влажной массы;
- 2) сушка влажных гранул;
- 3) раздробление сухой массы.

Влажная масса гранулируется на специальной машине — грануляторе — через сетчатый барабан с величиной отверстий 2—3 мм.

Для обеспечения процесса протирания машина должна работать на оптимальном режиме без перегрузки так, чтобы влажная масса свободно проходила через отверстия барабана. Если масса достаточно увлажнена и в меру пластична, то она не заклеивает отверстий и процесс проходит без затруднений. Если же масса вязкая и

заклеивает отверстия, то машина работает с перегрузкой и необходимо периодически выключать мотор, промывать лопасти и барабан.

Выбор сит для гранулирования имеет очень большое значение. С. М. Махкамов, изучив опыт работыточных цехов нескольких заводов, установил, что влажную массу необходимо пропускать через сито с диаметром отверстий 3—5 мм, а сухую — через сито с диаметром отверстий 1—2 мм.

Размеры отверстий должны быть установлены для каждой массы опытным путем.

Операция состоит из следующих этапов: а) загрузка влажной массы; б) протирка влажной массы.

В чисто вымытый гранулятор аппаратчик устанавливает барабан с отверстиями соответствующего размера, засыпает в бункер влажную массу и включает вращение. На наружной стороне барабана образуются тонкие различной длины стерженьки уплотненной массы, которые под силой собственной тяжести отрываются и падают в приемник.

После включения машины необходимо следить за процессом и периодически пополнять бункер. Нельзя допускать перегрузки бункера большим количеством массы, а также работы гранулятора вхолостую или при неполной нагрузке. Готовые гранулы из приемника передают на стадию сушки.

СУШКА ТАБЛЕТОЧНЫХ ГРАНУЛЯТОВ

Высушенные таблеточные грануляты перед прессованием должны иметь некоторую влажность, которая называется остаточной.

Остаточная влажность для каждого таблетированного препарата индивидуальна и должна быть оптимальной, т. е. такой, при которой процесс прессования протекает наилучшим образом, качество таблеток соответствует требованиям фармакопей, а прочность их наивысшая по сравнению с таблетками, получаемыми из гранул этого же препарата с другой степенью влажности.

Необходимость различной остаточной влажности для прессования различных препаратов объясняется следующим: порошкообразные вещества обладают различной

пластичностью, которая, в частности, определяется их упругими свойствами. Пластинные вещества прессуются легко, упругие — плохо.

На пластичность материала влияет степень его влажности. Более влажные материалы, как правило, более пластичны. Сухие материалы более упруги. Влага в таблетированном материале является пластификатором.

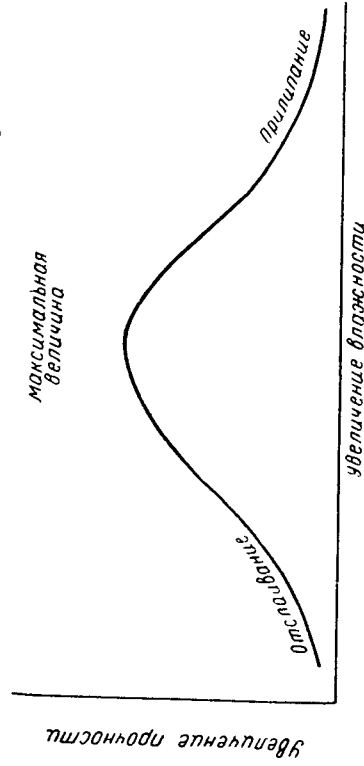


Рис. 22. Влияние влажности материала на прочность таблеток.

При содержании влаги в грануляте выше оптимального наблюдается прилипание таблетированной массы к пуансонам; при содержании ниже оптимального происходит отслаивание поверхности таблетки.

На рис. 22 приведены примеры влияния влажности на прочность таблеток.

В монографии Tokács приводятся оптимальные остаточные влажности (в процентах) для некоторых препаратов:

Кислота аскорбиновая	4,6
Кальция лактат	12,5
Кальция бромат	5,2
Хинидин	5,8
Кофеин	3,0
Фенацетин	2,8
Эфедрин гидрохлорид	6,1
Тартрат железа	15,8
Йодтеобромин	1,8
Папаверин гидрохлорид	7,2
Стильбэстрол	7,2
Сульфадiazин	2,8
Сульфатиазол	2,6
Теобромин	1,6

Установление оптимальной влажности гранулятов рекомендуется проводить по следующей методике.

По заводской прописи изготавливают гранулы препарата. Гранулы высушивают в сушильном шкафу при температуре 35°С и просеивают через сито с величиной отверстий 1 мм.

Порции гранул по 20 г порознь помещают в 5 стеклянных чашек (чашки Петри). Четыре из них хранятся в четырех эксикаторах; каждый из них содержит насыщенный раствор вещества, создающего постоянную относительную влажность.

Вещество	Относительная влажность в %
H ₂ O	100
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	90
NH ₄ Cl	79
NaBr	58

В этих условиях гранулы выдерживают в течение 48 часов. Пятую порцию гранул помещают на 48 часов в термостат при температуре 40°С. Через 48 часов от каждой порции снимают пробу и в ней определяют содержание влаги методом высушивания в бюксе до постоянного веса. Одновременно из каждой серии гранул на гидравлическом прессе плоскими пуансонами диаметром 9 мм прессуют таблетки весом 0,3 г при давлениях 600, 800, 1200, 1600 и 2000 кг/см².

Полученные после прессования таблетки испытывают на прочность и распадаемость на приборах ХНИХФИ. На каждое давление проводят 6 определений, из которых выводят среднее значение.

За оптимальную принимают ту влажность, при которой таблетки обладают наибольшей прочностью при всех значениях давления прессования.

Пример. Определение оптимальной остаточной влажности в гранулах амидопирина, которые были изготовлены по заводской прописи:

Амидопирин	0,3 г
Сахарный сироп	2,5%
Крахмальный клейстер 10%	17,5 »
Крахмал	13,2 »
Тальк	3,5 »
Стеарат кальция	0,11 »

Наполнители взяты в процентах по отношению к весу амидопирина.

Данные исследований по определению оптимальной остаточной влажности гранул амидопирина приведены в табл. 8.

Таблица 8

Данные исследований по определению оптимальной остаточной влажности гранул амидопирина

Давление прессования в кг/см ²	Влажность гранул в %					
	4,36	3,84	3,58	2,05	0,29	
	относительная влажность в %					
	100	90	79	58	—	—
	прочность таблеток в кг					
	600	0	0,45	0,3	1,43	0,35
	800	0,1	0,85	0,81	2,2	0,73
	1 000	0,25	1,4	1,55	2,8	1,0
	1 200	0,9	1,93	1,96	4,2	1,25
	1 600	—	—	2,5	5,4	2,23
	2 000	—	—	—	1,8	0,4

Каждое цифровое значение является средним из шести определений.

Как видно из табл. 8, при всех значениях давления прессования и при всех прочих равных условиях наибольшей прочностью обладают таблетки, спрессованные из гранулята с содержанием влаги 2,05%, который выдерживался в эксикаторе с относительной влажностью 58%. Эту влажность гранулята можно считать оптимальной при прессовании данного препарата под давлением 1200—1600 кг/см².

Оптимальную остаточную влажность прессования устанавливает экспериментальная лаборатория завода или опытный цех. Для каждого нового препарата она вносится в регламент и в практической работе цеха высушенная масса должна содержать эту регламентированную остаточную влажность.

Указанным методом в ХНИХФИ были определены оптимальные значения остаточной влажности (в процентах) для ряда препаратов:

Амидопирин	2,05
Дуотал	2,07—4
Анальгин	3,84
Кофеин-бензоат натрия	2,15
Кофеин	2,7
Фенобарбитал	0,7
Фенацетин	1,7
Анальгин с амидопирином	3,9

Ленинградским химико-фармацевтическим институтом определены оптимальные остаточные влажности для препаратов глюконата кальция и цитрамона.

НЕКОТОРЫЕ СВЕДЕНИЯ О СВОЙСТВАХ ВЛАЖНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Все влажные материалы можно разделить на три группы.

1. **Коллоидные тела.** Коллоидами называют такие вещества, которые, находясь в растворе, не проходят через полупроницаемую перегородку (растительный пергамент, пленки из целлофана, коллодия и др.).

Коллоиды в жидкой или газообразной среде распределяются в виде мелких частиц размером 10—2000 А. Такие частицы не могут быть обнаружены с помощью микроскопа.

Коллоиды распространены в природе и широко используются в разных производствах. К ним относятся многие животные продукты: молоко, яичный белок и др. В фармацевтической промышленности применяют крахмал, желатину, гуммиарабик, агар-агар и др. Эти вещества обладают способностью образовывать с водой гели или студни, которые при нагревании часто переходят в жидкую форму — золь.

При удалении влаги коллоидные тела сжимаются, изменяют свои размеры, но сохраняют эластичность. Из жидкостей многие коллоидные тела поглощают главным образом воду.

2. **Капиллярно-пористые тела.** Это такие материалы, которые при удалении влаги становятся хрупкими, почти не сжимаются и могут быть превращены в порошок. Такие тела пропитаны порами — капиллярами между частицами и внутри частиц.

Капиллярно-пористые тела впитывают любую смачивающую их жидкость. К таким телам относятся порошки

различной природы, в том числе лекарственные, кварцевый песок, древесный уголь, ксерогели и др.

3. **Коллоидные капиллярно-пористые тела.** Эти тела обладают свойствами двух первых тел; стенки их капилляров эластичны и при удалении влаги могут деформироваться.

К ним относятся такие материалы, как зерно, хлеб, торф, некоторые таблеточные гранулаты.

Влажные таблеточные гранулаты являются сложными системами и относятся главным образом к коллоидным капиллярно-пористым телам. Большая часть из них содержит крахмальный клейстер — коллоид в форме геля, который при влажном смещении обволакивает частицы материала, проникает в межчастичные поры и капилляры. Таблеточные гранулаты получают механическим смешением крахмального геля и порошкообразного капиллярно-пористого тела.

По схеме Ребиндера форма связи влаги в крахмальном клейстере структурная. Образование этой связи происходит при клейстеризации крахмала.

При введении крахмального клейстера увлажняется вся масса, в которой создаются в основном две формы связи: механическая и адсорбционная.

Влажные гранулы в дальнейшем подвергаются сушке. С этой целью в нашей промышленности в основном применяют сушку материала нагретым воздухом.

Понятие о механизме сушки нагретым воздухом

При сушке любых материалов, в том числе и таблеточных гранулатов, происходит перемещение или миграция влаги из материала в окружающее пространство. Это явление называется влагонепроводностью.

Обычно на поверхности гранул влажность меньше, чем в центре. Этот перепад влажности на единицу длины называется градиентом влажности; благодаря наличию градиента влажности происходит перемещение влаги к поверхности материала.

При большой влажности материала влага подводится к поверхности из внутренних слоев в виде жидкости, с уменьшением влажности — частично в виде жидкости и частично в виде пара. При малых значениях влажности перемещение влаги в основном происходит в виде пара.

Скорость перемещения влаги пропорциональна градиенту влажности.

На перемещение влаги может влиять и перепад температуры между поверхностями и центральными слоями. Перепад температуры на единицу длины называется градиентом температуры. Перемещение влаги благодаря действию градиента температуры называется термовлагопроводностью.

В большинстве случаев сушки нагретым воздухом влага перемещается внутри материала благодаря градиенту влажности.

При сушке материалов нагретым воздухом температурный градиент незначителен, так как испарение сопровождается поглощением теплоты в скрытую теплоту парообразования и перемещение влаги происходит за счет теплопроводности в направлении уменьшения влажности материала.

Процесс сушки нагретым воздухом состоит из: а) перемещения влаги внутри материала; б) парообразования; в) перемещения влаги в виде пара с поверхности материала в окружающий воздух.

Из внутренних слоев к поверхностным происходит непрерывная, но постепенно ослабевающая подача влаги, вследствие чего содержание ее в материале уменьшается.

При соприкосновении нагретого воздуха с влажным материалом влага, находящаяся на поверхности, испаряется и переходит в окружающую среду.

Характер протекания процесса сушки

Процесс сушки делят на два периода: период постоянной скорости сушки (скорость сушки постоянна) и период падающей скорости сушки.

В начале процесса сушки материал нагревается до температуры мокрого термометра и скорость быстро увеличивается, достигая постоянного значения — период постоянной скорости.

Начиная с некоторого значения влажности, называемого первой критической влажностью, скорость сушки уменьшается, пока не устанавливается равновесие. В последнем случае убыль влаги становится равной нулю.

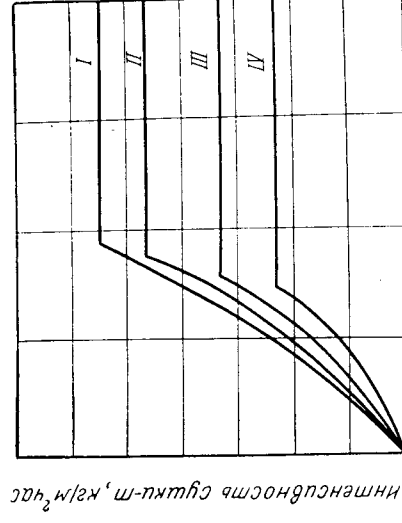
В период постоянной скорости удаляется большая часть влаги, содержащейся в материале.

Процесс сушки таблеточных гранулятов подчиняется общим законам процесса сушки коллоидных капиллярно-пористых тел.

Методика выбора оптимального режима сушки в сушильных шкафах

Режим сушки нагретым воздухом характеризуется тремя параметрами:

- 1) температурой воздуха;
- 2) относительной влажностью воздуха;
- 3) скоростью движения воздуха.



Удаляемая влага $w-w_p$, %

Рис. 23. Влияние температуры на интенсивность сушки.

I — 45° C; II — 35° C; III — 25° C; IV — 15° C.

От правильного выбора этих параметров зависят эффективность сушки и технологические свойства высушенного материала.

При постоянных относительной влажности и скорости движения воздуха повышение температуры резко сокращает длительность сушки (рис. 23).

При равных условиях температуры и движения воздуха срок сушки будет короче при меньшей относительной влажности воздуха; при нарастании относительной

влажности воздуха увеличивается длительность сушки (рис. 24).

С увеличением скорости движения воздуха длительность сушки уменьшается. Особенно большое значение имеет скорость движения воздуха. К концу процесса это влияние сказывается в меньшей степени (рис. 25).

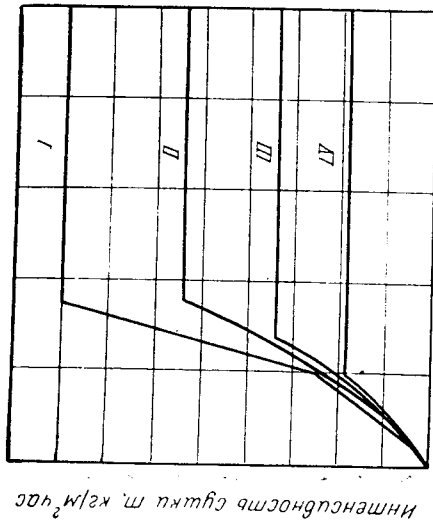


Рис. 24. Влияние относительной влажности воздуха на интенсивность сушки.

I — 21%; II — 37,3%; III — 53,7%; IV — 75,8%.

При изменении этих параметров в таком же направлении изменяется интенсивность сушки, т. е. количество влаги в килограммах, удаляемой с квадратного метра площади испарения в час ($\text{кг}/\text{м}^2 \text{ час}$).

Оптимальным следует считать такой режим, при котором достигаются наименьшая длительность сушки и наилучшие технологические качества высушенного материала.

Таблеточные грануляты требуют различных режимов процесса сушки, так как они различаются начальной и остаточной влажностью и другими свойствами. Термическая устойчивость разных гранулятов весьма различна.

Вследствие этого для каждого гранулята должен быть установлен оптимальный режим сушки применительно к используемому сушильному агрегату: температура, относительная влажность воздуха, скорость его движения.

Для выбора оптимального режима сушки необходимо построить экспериментальные кривые интенсивности сушки по трем названным параметрам.

При изучении каждого параметра два других остаются неизменными.

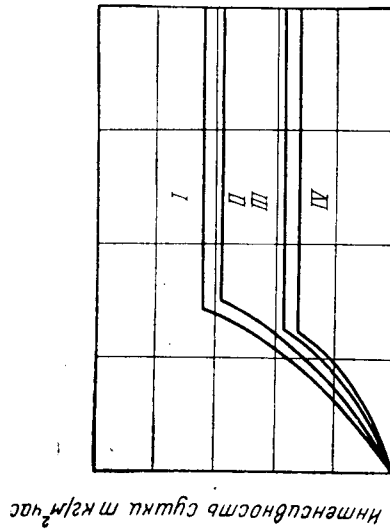


Рис. 25. Влияние скорости движения воздуха на интенсивность сушки.

I — 4,00 м/сек; II — 3,69 м/сек; III — 2,51 м/сек; IV — 2,14 м/сек.

Зная интенсивность сушки в $\text{кг}/\text{м}^2 \cdot \text{час}$, начальный и конечный вес материала, площадь поверхности испарения, можно рассчитать длительность сушки по следующим формулам:

Количество удаленной влаги:

$$M_n = G - G_1, \quad (1)$$

где M_n — количество удаленной влаги из материала в килограммах;

G — первоначальный вес влажного материала в килограммах;

G_1 — вес высушенного материала в килограммах. Продолжительность сушки в часах

$$X = \frac{M_n}{m \cdot S}, \quad (2)$$

где X — продолжительность сушки в часах;
где M_n — количество удаленной влаги из материала в килограммах;
 m — интенсивность сушки в килограммах на 1 м^2 в час;

S — площадь испарения в квадратных метрах.

Выбранный режим сушки должен быть постоянным и температура не должна превышать установленные пределы. Для лекарственных порошков допустимые пределы температуры обычно составляют $30-60^\circ\text{C}$.

Особенно это относится к термолabileм, легко летучим и легкоплавким веществам. Обычно их сушат на лотках из нержавеющей стали, на стеллажах, в защищенном от пыли месте при комнатной температуре.

Этот метод особенно эффективен в южных областях, где среднегодовая температура достигает $25-30^\circ\text{C}$.

При сушке гранулятов необходимо соблюдать некоторые общие правила:

1. Не насыпать массу толстым слоем; оптимальная толщина слоя должна быть $1-2 \text{ см}$.

2. Во время сушки необходимо время от времени перемешивать массу; от этого зависит равномерность сушки. Перемешивание массы позволяет во время сушки держать открытой поверхность гранул для испарения и омывания воздухом, что создает условия для ускорения процесса. Равномерность сушки является важнейшим требованием к качеству гранулята, который должен иметь равномерную оптимальную остаточную влажность.

Для наблюдения за процессом сушки сушилка должна быть обеспечена аппаратурой для замера температуры воздуха, его расхода, а также относительной влажности воздуха. При сушке масс, содержащих сахар и лимонную кислоту, необходимо соблюдать осторожность. В этих случаях при повышении температуры выше 60°C масса может стать липкой, особенно если кислота находится в значительном количестве.

КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССА СУШКИ

Таблеточные грануляты сушат до определенной остаточной влажности, которая для каждого препарата различна.

Условия поточного способа производства требуют быстрых и точных методов анализа высушиваемого материала на влажность. Существуют различные методы определения влажности материала:

- а) электрические методы;
- б) обработка испытываемого материала реагентами;
- в) высушивание.

Электрические методы основаны на измерении диэлектрической постоянной влажного материала. Известно, что диэлектрическая постоянная чистой воды равна 81 при $+18^\circ\text{C}$, а для большинства сухих материалов не превышает $5-10$.

На этом принципе сконструированы емкостные влагомеры, применяемые в различных отраслях промышленности, однако в фармацевтической промышленности распространения они не нашли.

Из методов определения влаги путем обработки испытываемого материала реагентами известны: а) дистилляционный метод и б) метод Фишера.

Дистилляционный метод. Заключается в том, что из исследуемого материала влага вытесняется органической жидкостью в специальном аппарате путем отгонки. Чаще всего для этого используется толуол (температура кипения $110,8^\circ\text{C}$). Растворители с более высокой температурой кипения могут вызвать разложение материала, а с более низкой — затрудняют удаление всей влаги. Процедура длительность анализа около 2 часов. Навеска материала около 10 г . Недостаток метода — огнеопасность, вследствие чего необходимо непрерывное наблюдение за прибором; длительность определения в условиях цехового контроля слишком велика.

Метод Фишера. Определение влаги в материале производится с помощью реактива Фишера. В состав этого реактива входят: пиридин (269 мл), йод ($84,7 \text{ г}$), сернистый ангидрид (64 г) и метанол (667 мл).

Принцип определения влагосодержания заключается в том, что йод и сернистый ангидрид способны взаимодействовать только в присутствии воды. Реактив Фишера в присутствии воды изменяет окраску от коричневого до желтого. Переход окраски определяют визуально или потенциометрически.

Метод определения заключается в следующем: образцы, содержащие от 50 до 200 мг влаги, помещают в кол-

бу для титрования, добавляют 10 мл метанола и смесь титруют реактивом Фишера до бурого окрашивания, стойкого в течение 30 секунд. Расчет содержания влаги в препарате производят по формуле:

$$X = \frac{(a-b) T}{c},$$

где a — число миллилитров реактива Фишера, ушедшего на титрование препарата, в 10 мл метанола;
 b — число миллилитров реактива Фишера, ушедшего на контрольное титрование 10 мл метанола;
 c — навеска испытуемого материала;
 T — титр реактива Фишера.

Недостатком этого метода является сложность приготовления реактива, который требует абсолютно безводных пиридина и метанола, а также нестойкость реактива. Для цехового контроля он мало пригоден.

Определение влаги высушиванием. Оно может производиться в сушильном шкафу или путем высушивания исследуемого материала инфракрасными лучами.

Сушильные шкафы могут быть паровые, электрические, вакуумные. Наиболее распространены электрические шкафы. Необходимая температура в них поддерживается посредством терморегулятора или контактного термометра, соединенного с реле.

Метод определения заключается в следующем: берут навеску 1—3 г в предварительно высушенный и взвешенный стакан с крышечкой и сушат при температуре 102—105° С. Первое взвешивание производят через 2 часа, остальные через $\frac{1}{2}$ —1 час до постоянного веса. Сушку считают законченной, если два соседних взвешивания отличаются на $\pm 0,05\%$. Ставят параллельные определения. Разница между ними не должна превышать 0,3%.

После каждой сушки стаканчики перед взвешиванием охлаждают до комнатной температуры в эксикаторе в течение 15—20 минут.

Расчет производится по формуле:

$$X = \frac{(a-b) \cdot 100}{c} \%,$$

где a — b — потеря в весе; c — навеска.

Метод достаточно точен, однако в условиях цехового контроля неприемлем вследствие длительности.

Наиболее приемлемо по точности и скорости определения высушивание материала инфракрасными лучами, которые являются тепловыми лучами невидимой части спектра с длиной волны от 0,4 до 0,76 м. Они обладают способностью проникать в глубь материала на 0,1—2 мм и поглощаются им; при этом достигается равномерный нагрев.

Основное преимущество, которое сокращает длительность сушки, заключается в том, что при сушке инфракрасными лучами количество тепла, передаваемого высушиваемому материалу, во много раз больше по сравнению с сушкой нагретым воздухом. Этот способ применяется при сушке сыпучих материалов в тонком слое, в случае необходимости удаления поверхностной влаги и др. Источником инфракрасного излучения может быть любое нагретое тело.

В ХНИХФИ в 1954 г., а затем в Ленинградском химико-фармацевтическом институте был разработан способ определения остаточной влажности в гранулах.

В качестве источника инфракрасных лучей применена настольная лампа ИКЛ мощностью 550—600 Вт, помещенная в центре рефлектора. С помощью шарниров лампа устанавливается на расстоянии 5 см от стола. После включения лампы температура возле облучаемого объема достигает 110—115° С.

Слой высушиваемого материала должен быть довольно тонким.

Техника определения. В предварительно взвешенную широкую алюминиевую бюксу высотой около 1 см помещают 2 г вещества (точная навеска), разравнивают его легким постукиванием и устанавливают под рефлектор. Нагревание продолжают точно 2 минуты, после чего бюксу вынимают, ставят в эксикатор на 2 минуты и взвешивают.

Для сильно увлажненных материалов с содержанием влаги более 10% время облучения увеличивают до 3—4 минут.

Процентное содержание влаги рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(a-b) \cdot 100\%}{c},$$

где X — процентное содержание влаги в материале; $a-b$ — потеря в весе; c — навеска.

По своей быстрой и точности метод может быть рекомендован для контроля в процессе производства фармацевтических препаратов.

В 1964 г. В. И. Егорова и Ю. Н. Славянов усовершенствовали этот метод следующим образом:

- 1) величину навески 5 г отбирают из средней пробы в 25–100 г;
- 2) используются обычные, более доступные, лампы мощностью 200 Вт;
- 3) применяется стабилизатор напряжения для устранения колебаний напряжения в сети, благодаря которому колебания установленной температуры не превышают 5°;
- 4) при наличии весов ВТК-100 (изготовитель — завод «Госметр», Ленинград) сушка может производиться непосредственно на весах, шкалу которых можно градуировать в единицах влажности. Длительность сушки 10–15 минут.

Прессование сухой гранулированной массы

После сушки гранулированная масса имеет вид крупных комков.

Наличие их обусловлено тем, что отдельные гранулы при сушке срастаются в конгломераты различной величины.

Для получения однообразного гранулята необходимо всю массу калибровать. Для этого сухую массу засыпают в бункер гранулятора, включают его и готовый гранулят собирают в приемник.

Не рекомендуется перегружать бункер, так как при этом гранулы с трудом проходят в отверстие барабана, масса многократно перемешивается, истирается, вследствие чего образуется большое количество пыли.

Гранулированную массу взвешивают, чтобы с учетом потерь рассчитать требуемое количество вспомогательных веществ в стадии опудривания.

При просеивании сухой массы имеет большое значение: 1) величина зерен гранулята; 2) количество мелкой фракции в общей массе; 3) однородность гранул по размеру.

Величина зерен гранулята

Little и Mitchell считают, что в зависимости от диаметра таблеток величина зерен гранулята должна быть разной. Чем больше диаметр таблетки, тем больше должен быть размер гранул.

Эти авторы приводят следующие соотношения:

Диаметр таблетки	3—4 мм	...	сито 20 меш ¹
»	»	9 мм	» 16 »
»	»	от 9 мм до 2,5 см	» 12 »
»	»	выше 2,5 см	» 8 »

Для окрашенных таблеток применяют мелкие гранулы. Чем мельче гранулят, тем равномернее будет окраска таблеток. Причина этого заключается в том, что внутри крупного зерна содержится некоторое количество влаги и окраска ядер несколько отличается от окраски поверхности. Под прессом гранулы раздавливаются и на поверхности таблеток образуется мозаичный рисунок. Поэтому для прессования необходимо использовать мелкие и хорошо высушенные гранулы.

Количество мелкой фракции

От качества гранулята зависит получение доброкачественных таблеток. В грануляте должно быть определенное количество крупных и мелких частиц. Наличие большого количества мелких частиц в грануляте влияет на технологические свойства таблетлируемой массы: затрудняется сыпучесть, нарушается равномерность заполнения матричного пространства, увеличивается брак по раслаиванию таблеток.

Многие авторы считают, что в таблеточном грануляте допустимо не более 10–20% мелких частиц. Другие полагают, что это правило не обязательно и для каждого вещества допустимое количество мелкой фракции должно быть установлено экспериментально.

В. И. Егорова и Ю. Н. Славянов указывают, что размеры гранул и фракционный состав определяют точность

¹ Меш — единица измерения плетёных проволочных сит, обозначающая число отверстий сита, приходящихся на 1 линейный дюйм (25,4 мм).

веса, прочность и распадаемость таблеток. Авторы считают, что наиболее прочные таблетки получают при крупности гранул от 0,2 до 0,5 мм. Если размер гранул больше 0,5 мм, прочность таблеток понижается. Это объясняется тем, что крупные зерна должны быть раздвинуты до начала собственного прессования, что требует дополнительной энергии. Если крупность гранул становится меньше 0,2 мм, то суммарная поверхность их соприкосновения при уплотнении увеличивается. В этом случае также требуется более высокое давление, нужное для тесного сближения мелких частиц.

ОДНОРОДНОСТЬ ГРАНУЛ ПО РАЗМЕРАМ

Существенное значение имеет также однородность гранул по размерам. Большая неравномерность способствует меньшей сцепляемости частиц в таблетках. При засыпке крупные зерна раскатываются по краям матрицы, пылевидная фракция заполняет ее центральную часть. При этом передаваемое усилие распределяется в различных частях таблетки неравномерно. Это приводит к меньшей связности материала, а в некоторых случаях — расслаиванию таблетки при хранении. При уменьшении предельной крупности гранул снижается относительная разница между классами крупности. Это имеет большое значение для получения постоянного веса таблеток.

Наличие в смеси фракций более 0,5 мм и менее 0,2 мм снижает сыпучесть массы.

Гранулыт рассеивают на двух ситах с размером отверстий 0,2 мм (W_2) и 0,5 мм (W_5) и взвешивают остаток на них. Отношение $\frac{W_5}{W_2}$ называется коэффициентом однородности гранулята (K_0).

Брикетиrowание

Брикетиrowание применяется в тех случаях, когда лекарственные порошки в присутствии воды и в процессе сушки изменяют свои свойства или разлагаются.

Так, брикетиrowание применяется для:

а) гигроскопических материалов, вступающих при увлажнении в химическую реакцию и подвергающихся фи-

зическим изменениям: затвердеванию, размягчению, изменению цвета;

б) термолabileных материалов, которые под действием нагревания во время сушки вступают в химические реакции взаимодействия или подвергаются физическим изменениям: плавлению, размягчению, изменению цвета;

в) веществ, обладающих хорошей прессуемостью, для которых не требуется дополнительного связывания частиц склеивающими веществами.

Процесс брикетиrowания заключается в следующем: смесь порошков, состоящую из действующих и вспомогательных веществ, прессуют в брикеты на специальных брикетиrowочных прессах с матрицами большого диаметра (25—50 мм) под высоким давлением. Полученные брикеты измельчают затем до гранул и прессуют на таблеточных машинах в таблетки заданного веса и диаметра.

Стадии процесса брикетиrowания

1. Взвешивание порошков.
2. Просеивание.
3. Смешивание.
4. Прессование смеси порошков в брикеты.
5. Измельчение брикетов до гранул заданного размера.
6. Прессование гранулята в таблетки.

Некоторые порошки не обладают достаточной текучестью, вследствие гигроскопичности и большой влажности зависают в бункерах таблеточных машин при брикетиrowании, образуя «мостики связи». В таких случаях в машинах устанавливают вибраторы, которые устраняют зависание массы. Такие порошки целесообразно предварительно подсушивать.

Иногда для улучшения пластичности материала и получения равномерных по плотности брикетов исходные порошки необходимо слегка увлажнить.

Для улучшения процесса брикетиrowания лучше использовать определенную фракцию порошка.

При брикетиrowании применяются те же вспомогательные вещества, что и при влажной грануляции: сухой экстракт солодки, глюкоза, сахарная пудра, лактоза,

декстроза, хлорид натрия и др. Они вносятся в исходную смесь в стадии смешивания.

Основное преимущество этого процесса заключается в том, что таблетлируемые вещества не подвергаются нагреванию и увлажнению (за некоторыми исключениями).

Исключается также длительный процесс сушки. Однако вопрос экономичности процесса изучается в каждом случае в зависимости от оборудования, механизации труда, цикличности работы, характеристики таблетлируемого материала.

Выбор формы и размера таблеток

Качество таблеток в медицинском смысле определяется тремя показателями: времени распадаемости, нормируемыми отклонениями от среднего веса и от предписанной дозировки действующего вещества в них.

Эти показатели и прочность таблеток регламентируются в действующих фармакопеях всех стран. Однако качество таблеток определяется не только указанными тремя показателями, но также и внешним видом: формой, соотношением размеров, блеском, окраской, надписями или условными знаками, выдавленными на поверхности. Внешний вид таблеток имеет не только эстетическое, но и медицинское значение, а также технологический смысл: форма таблетки может влиять на акт глотания, окраска, надписи и условные знаки служат для их различия, блеск поверхности указывает на отсутствие истирания и т. д.

В таблетках, выпускаемых отечественной промышленностью, преобладает плоскоцилиндрическая форма; производятся также двояковыпуклые формы. Для медицинских таблеток допускаются самые разнообразные формы: цилиндры, шары, яны, кубы, треугольники, четырехугольники и др. (рис. 26).

Наиболее принятая форма таблеток — круглая с плоскими или слегка выпуклыми поверхностями. Как это предусмотрено Государственной Фармакопеей, таблетки диаметром более 9 мм должны иметь риску, которая делит таблетку на две части. Это дает возможность уменьшить дозу, например, для детей: принимать одну таблетку в два приема.

Самой распространенной является плоскоцилиндрическая форма с фаской и двояковыпуклая форма, удобная для глотания. Кроме того, пуансоны и матрицы для производства таких таблеток более просты в изготовлении.

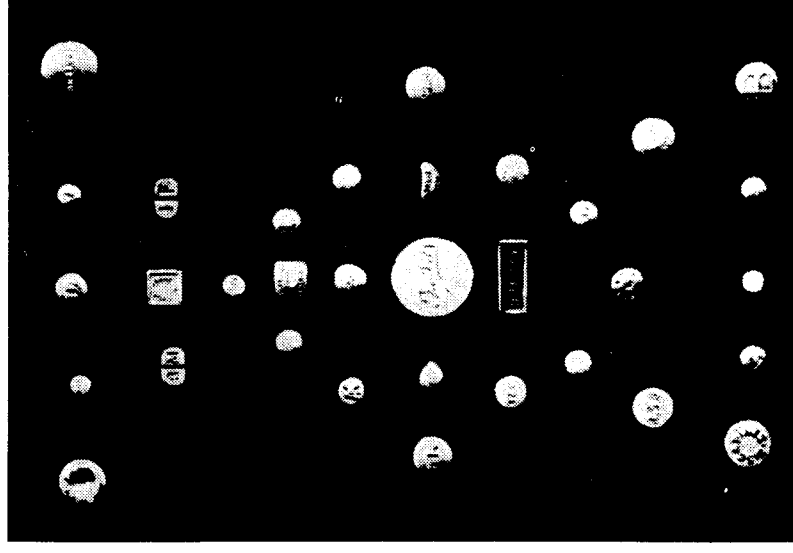


Рис. 26. Формы таблеток.

нии и при установке их на таблеточные машины встречается меньше затруднений.

Большинство существующих фасовочных и упаковочных автоматов также приспособлено для работы с плоскоцилиндрическими и двояковыпуклыми таблетками.

При выборе формы таблетки необходимо учитывать ее назначение: если таблетка предназначена для дражиро-

вания, она должна быть выпуклой формы, с тонкими краями, чтобы при дражировании легче было покрывать край.

Форма таблеток плоскоцилиндрическая без фаски для производства не рекомендуется, так как при расфасовке и транспортировке наблюдается разрушение острых краев таблеток, в результате чего теряется их товарный вид.

Большое значение придается взаимосвязи диаметра, высоты и веса таблеток.

При оптимальном соотношении между диаметром и высотой таблеток:

- а) облегчается проглатывание — слишком толстые или чересчур плоские таблетки труднее проглатывать;
- б) улучшается прочность и распадаемость таблеток;
- в) создаются условия для разработки унифицированных упаковочных машин и тары.

Ряд исследователей полагает, что высота цилиндрической таблетки должна составлять 25% от диаметра. Государственной Фармакопеей СССР IX изд. рекомендуется высота, равная 30—40% диаметра.

Соотношение высоты и диаметра таблетки имеет и технологический смысл: при том же диаметре чем выше таблетка, тем большее требуется усилие прессования, тем труднее проникновение воды внутрь ее и, следовательно, больше время распадаемости.

Между диаметром и весом таблетки также должно существовать определенное соотношение. Little и Mitchell на основании опыта работы английских фирм рекомендуют следующие соотношения¹.

вес	0,03 г	диаметр 5,56 мм
»	0,065 »	» 5,56 »
»	0,13 »	» 6,35 »
»	0,19—0,2 г	» 8,73 мм
»	0,26 »	» 9,53 »
»	0,32 »	» 10,32 »
»	0,39 »	» 10,32 »
»	0,45 »	» 10,32 »
»	0,52 »	» 11,12 »
»	0,65 »	» 12,7 »
»	0,97 »	» 15,9 »
»	1,3 »	» 15,9 »

¹ Цифры представляют собой перевод с английской системы мер на международную.

В нашей промышленности приняты такие цифры.

вес	до 0,1 г	диаметр 5—6 мм
»	0,1—0,3 »	» 8—9 »
»	0,3—0,5 »	» 10—11 »
»	0,5 г и выше	» 12—14 »

Некоторые зарубежные фармакопей регламентируют для многих наименований таблеток определенный диаметр.

Так, в Британской фармакопее 1963 г. установлены диаметры для 289 дозирок 147 наименований таблеток. Например, для таблеток ацетилсалициловой кислоты:

доза	0,15 г	диаметр 8 мм
»	0,3 »	» 9,6 »
»	0,45 »	» 11,2 »
»	0,6 »	» 12,8 »

для таблеток фенолфталеина:

доза	0,06 г	диаметр 8 мм
»	0,125 »	» 9,6 »
»	0,3 »	» 14,4 »

Там, где установлен диаметр 8 мм и более, разрешается отклонение на 0,8 мм. Отклонение от установленного диаметра разрешается в пределах $\pm 5\%$, при диаметре 12,8 мм и более — в пределах $\pm 3\%$.

Для двояковыпуклых таблеток готовятся пуансоны с различной кривизной поверхности штампующей части.

Пуансоны для двояковыпуклых таблеток по кривизне поверхности подразделяются на 4 типа (Информационный лабораторный бюллетень фирмы «Стокс», № 3, 1957, Филадельфия, США).

1. Неправильный шар. Наибольшая глубина кривизны поверхности составляет 25% диаметра таблетки (рис. 27).

2. Таблетки со специально заданной кривизной поверхности, близкой к полному овалу. Глубина кривизны составляет 20% диаметра таблетки. Высота таблетки 50—75% диаметра (рис. 28).

3. Таблетки со средним овалом поверхности. Глубина кривизны составляет около 15% диаметра. Высота таблетки 25—50% диаметра (рис. 29).

4. Таблетки со стандартной кривизной поверхности (малый овал). Глубина кривизны составляет 10% диа-

метра таблетки. Высота таблетки менее 25% диаметра (рис. 30).

За рубежом в основном выпускают таблетки третьего и четвертого типов. Третий тип таблеток предназначается для дражирования, четвертый — представляет собой обычные двояковыпуклые таблетки.

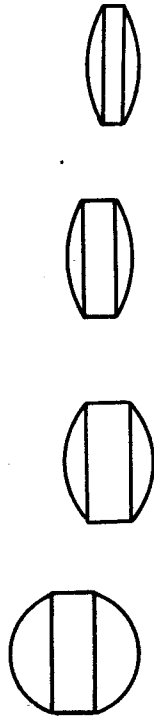


Рис. 27. Объяснение в тексте.

Рис. 28. Объяснение в тексте.

Рис. 29. Объяснение в тексте.

Рис. 30. Объяснение в тексте.

Первый и второй типы таблеток неудобны в производстве, так как требуют специальных приспособлений для удаления запрессованных таблеток с нижних пуансонов. Фармацевтическая промышленность такие таблетки выпускает редко, так как отмечаются затруднения (раслаивание, прилипание и др.) в процессе производства.

Для двояковыпуклых таблеток, покрытых и непокрытых, рекомендуются следующие параметры (табл. 9).

Таблица 9

размеры	Выпуклые таблетки не для дражирования
Диаметр	10
Высота по центру	5
Высота края	2,5
Радиус кривизны	15
	10
	5
	1
	7,5

Для расчета глубины вогнутости пуансонов и высоты по краю обычных двояковыпуклых таблеток (рис. 31) применяются следующие формулы:

$$l = \sqrt{(2r)^2 - d^2} + C - 2r; \quad l_1 = \frac{2r - \sqrt{4r^2 - d^2}}{2}$$

где l — высота по краю таблетки;
 l_1 — глубина вогнутости пуансона (выпуклости таблетки);
 r — радиус вогнутости пуансонов (выпуклости таблетки);
 d — диаметр таблетки;
 C — высота таблетки.

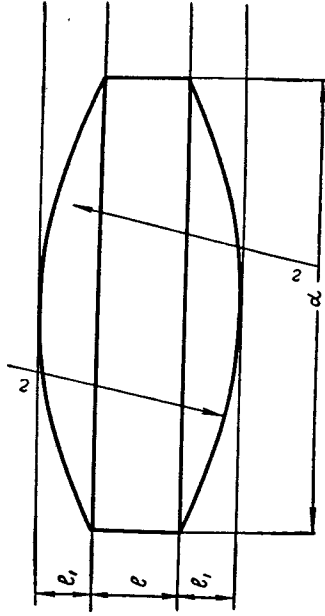


Рис. 31. Объяснение в тексте.

ПРЕССОВАНИЕ

Для получения таблеток заданной формы, размера и качества лекарственных порошки или гранулированную массу прессуют в прессформах таблеточных машин.

В процессе прессования различаются три стадии: начальная — уплотнение (I), средняя — упругой деформации (II) и конечная — пластической деформации (III) (рис. 32).

Первая стадия характеризуется наиболее интенсивным уплотнением материала за счет быстрого уменьшения пористости. Во второй стадии давление нарастает, а порошок практически не уплотняется, так как частицы порошка оказывают сопротивление сжатию. Это стадия упругой деформации. У пластичных материалов эта стадия кратковременна.

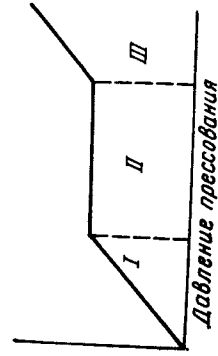


Рис. 32. Объяснение в тексте.

частицы не оказывают сопротивления сжатию и процесс переходит в третью стадию — пластическую деформацию частиц.

В упругих и жестких материалах эта стадия длительна и деформация может быть хрупкой с частичным разрушением таблеток.

При деформации сыпучего тела под давлением происходит изменение взаимных положений частиц порошка (рис. 33).

При прессовании качество полученных таблеток — прочность, распадаемость, внешний вид, равномерность

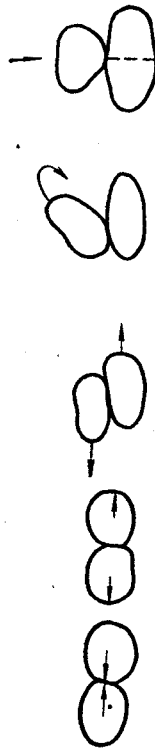


Рис. 33. Изменение взаимных положений частиц порошка при прессовании.

веса — зависят от качества самого гранулята и от условий прессования: 1) давления прессования; 2) качества пресс-инструмента; 3) скорости прессования.

Качество гранул предусматривает хорошую текучесть (отсутствие зазисания в дозирующей воронке), невысокое содержание мелких фракций (менее 0,2 мм — не более 20%) и оптимальную влажность.

Под давлением пресса в сжатом материале происходит уменьшение пористости, увеличивается плотность, прочность, время распадаемости.

При всех этих условиях должно быть применено давление, которое дает наилучшие показатели прочности, распадаемости, внешнего вида. Такое давление называется оптимальным.

Избыточное давление при прессовании ухудшает качество таблеток, увеличивает время распадаемости, износ матриц и пуансонов. При недостаточном давлении формируются непрочные таблетки.

Ряд авторов, изучавших влияние давления на свойства таблеток, установили практический предел давления 800—2000 кг/см².

Выбор величины давления определяется прессуемостью порошков: гранулы, имеющие хорошую прессуе-

мость, требуют меньшего давления. Например, таблетки фтивазида, полученные при давлении 400 кг/см², имеют прочность 1,04 кг, а таблетки кофеина, полученные при том же давлении, имеют прочность 3,08 кг, т. е. прессуемость у кофеина втрое больше, чем у фтивазида. Для получения таблеток, соответствующих требованиям по

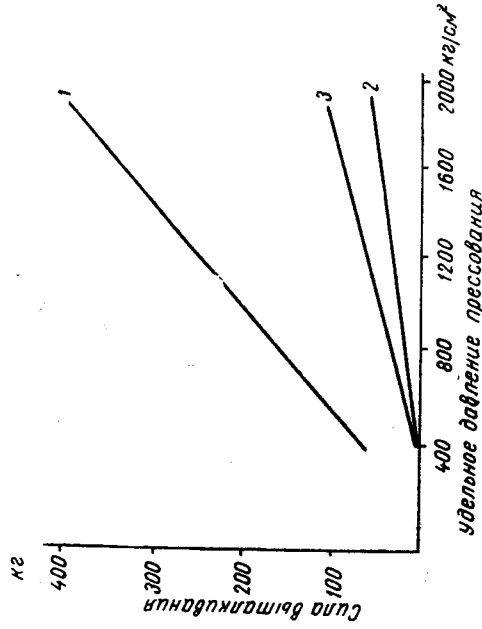


Рис. 34. Зависимость силы выталкивания от давления прессования. 1 — фтивазид; 2 — терпингидрат; 3 — сахар молочный.

прочности, необходимо прессовать гранулы фтивазида при большем давлении, чем гранулы кофеина.

Запрессованная таблетка выталкивается из матрицы нижним пуансоном. Для выталкивания таблетки требуется затратить силу, чтобы преодолеть трение и сцепление между поверхностью запрессованной таблетки и стеной матрицы.

Для таблеток разных веществ требуется различная сила выталкивания. Обычно она находится в пределах 2—20% от приложенного усилия прессования. Выталкивающая сила находится в прямой зависимости от давления прессования. Она выражается в килограммах на 1 см² и относится к площади боковой поверхности таблетки. Чем меньше сила выталкивания, тем меньше расход энергии и износ штампующих частей таблеточных

машин. Поэтому практически важно уменьшить величину давления выталкивания до минимума (рис. 34).

Выталкивающее усилие находится в прямой зависимости от величины боковой поверхности таблетки. Чем больше боковая поверхность таблетки, соприкасающаяся с поверхностью матрицы, тем больше сила выталкива-

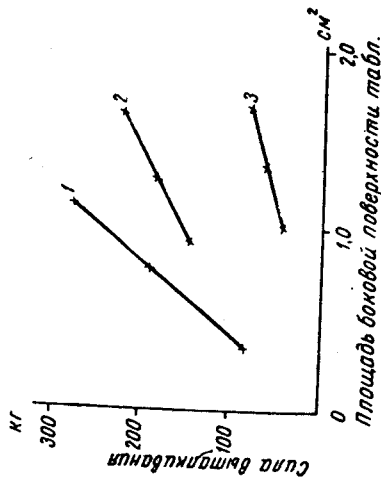


Рис. 35. Зависимость силы выталкивания от площади боковой поверхности таблетки.

1 — фтивазид; 2 — норсульфазол; 3 — тетраметилтетрамин.

ния при одном и том же давлении прессования в одних и тех же таблетках; но в расчете на единицу поверхности она остается постоянной для данного давления (рис. 35).

Качество прессованной таблетки зависит от правильной эксплуатации таблеточных прессов и пресс-инструмента, а также ухода за ними.

ЛИТЕРАТУРА

- Борзунов Е. Е. Фарм. журн., 1963, 6, 11.
Государственная Фармакопея СССР, IX изд.
Егорова В. И., Видульева Э. И. Мед. пром. СССР, 1961, 9, 37.
Егорова В. И., Славянов Ю. Н. Мед. пром. СССР, 1964, 2, 33, 38.
Лыков А. В. Теория сушки. Госэнергоиздат, 1950.
Махкамов С. М. Мед. пром. СССР, 1958, 1, 21.
Муравьев И. А. Учебник технологии лекарств и галеновых препаратов. Медгиз. М., 1961.

- Носовицкая С. А., Борзунов Е. Е. Мед. пром. СССР, 1960, 4, 18; 1961, 12, 29.
Сандер Ю. К. Технология и оборудование галеновых препаратов. Медгиз, 1950.
Раковский В. С. Введение в теорию порошкового металлургии. Оборонгиз, 1958.
Шрайбер М. С. Мед. пром. СССР, 1954, 3, 33.
British Pharmacopoeia, 1963.
Elowe L. N. et al. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1954, 12, 719.
Higuchi T. et al. J. Am. Pharm., Sci. Ed., 1952, 2, 93; 1953, 4, 194.
Higuchi T. et al. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1954, 6, 344; 11, 685.
Little A., Mitchell K. A. Tablet Making. Liverpool, England, 1951.
Münzel K., Akay K. Pharm. Acta Helv., 1950, 9, 271—276; 25, 9, 278.
Münzel K., Akay K. Pharm. Acta Helv., 1950, 25, 11, 368; 12, 402.
Münzel K., Akay K. Pharm. Acta Helv., 1951, 1, 17; 7, 221; 8, 271; 9, 277.
Nelson E. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1955, 8, 494.
Nelson E. et al. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1954, 10, 596; 1955, 4, 223.
Shotton E., Ganderton D. J. Pharm. (Lond.), 1960, 12, Suppl. 87 T; Suppl. 93 T.
Shotton E., Ganderton D. J. Pharm. (Lond.), 1960, 12, Suppl. 144 T.
Seth P. L. The Influence of Physical and Mechanical Factors in Tablet Making. Kent House, Calcutta, 1956.
Smith A. N. Pharm. J., 1946, 18, 317; 25, 335.
Smith A. N. Pharm. J., 1949, 162, 346; 381; 9, 37.
Strickland W. A. et al. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1956, 7, 482.
Tokács Geza. A tabletta — készites elmeleti alapjai és technologiaja. Budapest, 1954.
Train D., Carrington J. N. J. Pharm. (Lond.), 1959, 11, Suppl. 261 T.

Глава V. ЭКСПЛУАТАЦИЯ ТАБЛЕТОЧНЫХ ПРЕССОВ И УХОД ЗА НИМИ

ТАБЛЕТОЧНЫЕ РОТАЦИОННЫЕ ПРЕССЫ ТИПА К-7-А ФИРМЫ „ТАБАКУНИ“

При смене пресс-инструмента загрузочные воронки должны быть сняты. Это достигается следующим образом: поднимают вал воронки до упора, снимают фиксирующие штифты, освобождают винты воронки и снимают ее.

Верхние пуансоны вместе с патронами вынимают из гнезд через верхнее окно. Для снятия нижних пуансонов, предварительно освободив фиксирующий винт, снимают шток и освобождают окно участка направляющей. Совмещая патрон нижнего пуансона с отверстием окна, осторожно вынимают патрон через нижнее окно в станине.

Ослабляют затяжные болты, фиксирующие матрицы, и вытаскивают матрицы из гнезда.

В верхние и нижние патроны монтируют пуансоны нужного диаметра.

Матрицы нового диаметра вставляют в гнезда и предварительно слегка затягивают болты. Устанавливают, совмещая с каналом матрицы, патроны с зафиксированными нижними пуансонами.

Вставляют верхние пуансоны в гнезда (патрон в гнезде должен свободно двигаться), совмещают пуансон с каналом матрицы и затягивают затяжные болты матрицы и пуансона.

После установки загрузочных воронок и их фиксации устанавливают и закрепляют крышку участка направляющей и закрывают дверку нижнего окна в станине.

Прессуемый материал засыпают в загрузочную воронку и, вращая маховое колесо вручную, устанавливают вес таблетки.

Предел толщины таблетки грубо регулируется положением верхнего напорного болта:

положение 1 соответствует толщине таблетки от 3 до 8 мм
» 2 » » » 2 » 7 »
» 3 » » » 1 » 6 »

Для тонкой регулировки веса таблетки машина снабжена установочным приспособлением, которое имеет шкалу с делениями.

Если необходимо увеличить вес таблетки, то ослабляют фиксирующую гайку и поворотом ручки смещают дозирующий ролик на эксцентрическом валу в сторону большего наполнения и наоборот.

После каждой перестановки затягивают фиксирующую гайку. Высота матричного пространства может колебаться от 2 до 15 мм.

Давление прессования, от которого зависит прочность таблетки, регулируется другим установочным приспособлением. Принцип установки давления аналогичен установке веса таблетки.

Толщина готовой таблетки может варьировать от 2 до 7 мм.

Таблеточные прессы требуют тщательного ухода и регулярной смазки.

Ежедневно после окончания работы загрузочные воронки нужно снимать и тщательно вычищать. Один раз в неделю должна производиться тщательная очистка и проверка всей машины. Для этого все верхние и нижние пуансоны вынимают. Поврежденные (царапины, заусеницы, трещины) детали заменяют новыми, а при необходимости полируют; проверяют подвижность прессующих роликов.

Патроны пуансонов должны легко двигаться в гнездах. Их следует очищать от грязи и пыли и протирать тряпкой, слегка смоченной маслом. Гнезда также должны подвергаться периодической чистке.

Лакированные поверхности машины следует протирать влажной тряпкой, изредка — слабо щелочным раствором. Категорически запрещается применять бензин, керосин и другие растворители. Никелированные части можно полировать только сухой полировкой.

При таблетировании вязких и пачкающих масс матричный стол необходимо вытирать влажной ветошью и хорошо просушивать. Плексигласовые части следует протирать только мягкой тряпкой, смоченной чистой водой, и вытирать насухо.

Все части пресса, подлежащие смазыванию, смазывают при помощи шприца под давлением или ручной масленки. В верхней части корпуса пресса расположена капельная масленка, которая обеспечивает смазку основных подшипников вертикального вала. После 8-часовой работы капельная масленка перекрывается на 1 час. За это время загрязненное масло стекает в сборник, после чего открывают масленку со свежим маслом.

Нижние пуансоны обычно имеют обмотку из пряжи, которая пропитывается маслом. Войлочные шайбы, расположенные под матрицами, также пропитываются маслом. При прессовании обмотка пуансонов, слегка смазывая канал матрицы, улучшает текучесть гранулята и обеспечивает более равномерную дозировку.

Масло состоит из смеси 2 частей парафина и 1 части пальмина (кокосового жира) или аналогичного продукта.

Места для смазки обычно указываются в паспортах, прилагаемых к прессам.

ПРЕСС-ИНСТРУМЕНТ ТАБЛЕТОЧНЫХ МАШИН

Причины, влияющие на износ пресс-инструмента

Качество прессованных таблеток (внешний вид, прочность) во многом зависит от состояния пресс-инструмента таблеточных машин: формы, допусков, твердости пуансонов и матриц, качества их изготовления.

Результатом плохого качества пуансонов и матриц может быть их быстрый износ, резкое снижение производительности машины. При работе с изношенным пресс-инструментом продукция содержит много брака (непрочные таблетки, трещины, сколы и др.).

Износ матриц и пуансонов проявляется в истирании поверхности канала матриц и торцевой части пуансонов, иногда на поверхности пуансонов и матриц образуются заметные царапины, зазубрины.

Степень и характер износа зависят от многих причин. Наиболее существенными являются следующие:

1. Высокая твердость (абразивность) таблетлируемых материалов.

2. Сопроотивление износу и антикоррозийность материала, из которого сделаны матрицы и пуансоны.

3. Давление прессования.

4. Форма и допуски матриц и пуансонов.

5. Технология изготовления пресс-инструмента, качество обработки.

ТВЕРДОСТЬ ИЛИ АБРАЗИВНОСТЬ ТАБЛЕТИРУЕМОГО МАТЕРИАЛА

Таблетлируемые лекарственные порошки обладают разной степенью твердости. Если твердость частиц таблетлируемого материала близка к твердости материала штампуемых частей или превышает ее, то на поверхности пуансонов и канала матриц образуются царапины. Если же твердость материала меньше твердости металла, то при прессовании поверхность штампуемых частей шлифуется и постепенно истирается.

Истирание или сопротивление износу пресс-инструмента характеризует степень износа металла под действием трения абразивного материала при определенном давлении и в определенный промежуток времени.

Фармацевтические препараты, за некоторыми исключениями, не абразивны; вещества органической природы менее абразивны, чем неорганической.

Фирма «Стокс» различает таблетлируемые вещества по абразивности следующим образом (Информационный бюллетень № 10, 1958): растворимые в воде вещества и вещества, содержащие кристаллизационную воду, менее абразивны, чем нерастворимые и не содержащие кристаллизационной воды.

Так, ацетилсалициловая кислота, сахар при высоком давлении прессуются на одном и том же пресс-инструменте в течение нескольких лет, а соли натрия — хлористая и двууглекислая — 6 месяцев, соли железа — в течение еще меньшего срока и т. д.

Фосфаты менее абразивны, чем карбонаты, так как они являются кристаллогидратами.

Значительной абразивностью обладают вещества, содержащие включения силикатов (песок, известняк) и силикаты: каолин, бентонит. При таблетировании таких веществ пресс-инструмент служит всего несколько недель.

Части растений в порошке (листья, стебли, кора, корни) в большинстве своем неабразивны, если они не со-

держат примеси песка, почвенной пыли и других твердых частиц.

Исключение составляют напёрстки и ламинария. При их таблетировании стандартные матрицы и пуансоны из обычной инструментальной стали изнашиваются после недели работы. Для таблетирования напёрстки и ламинарии требуются пуансоны из высокопрочной стали и карбидные матрицы.

Очищенный тальк малоабразивен.

Основное разрыхляющее средство — крахмал — практически не вызывает износа пресс-инструмента. Износ пресс-инструмента в процессе эксплуатации определяется также степенью сцепления или адгезией боковой поверхности запрессованной таблетки с поверхностью канала матрицы. Степень сцепления косвенно характеризуется силой, необходимой для выталкивания таблетки из матрицы, выраженной в килограммах на 1 см^2 и отнесенной к 1 см^2 боковой поверхности таблетки.

Установлено, что при всех прочих равных условиях: 1) сила выталкивания больше для веществ с высокой температурой плавления и для высокодисперсных порошков; 2) сила выталкивания возрастает с увеличением давления прессования и боковой поверхности таблетки.

Таблетки из веществ с частицами плоской формы и порошкообразных кристаллогидратов требуют небольшой силы выталкивания. Последнее, по-видимому, объясняется тем, что при прессовании кристаллогидратов выжимается капиллярная вода без нарушения структуры молекул кристаллогидратов и вокруг частиц образуется пленка из молекул воды. На поверхности таблеток создается смазывающий слой, облегчающий их выталкивание.

На величину выталкивающего усилия влияет форма таблеток.

Меньшая затрата силы требуется для выталкивания двояковыпуклых таблеток по сравнению с плоскоцилиндрическими, так как при равной дозе и диаметре боковая поверхность двояковыпуклых таблеток меньше.

Износ по истиранию может быть уменьшен за счет изменения прописи таблетлируемой массы.

Фирма «Циба» провела такой эксперимент: прессовали таблетки по прописи «А» одним комплектом пресс-инструмента на 35-штокковой таблеточной машине до его

износа и получали 25 млн. таблеток. После изменения состава прописи (пропись Б), но того же наименования вещества одним комплектом пресс-инструмента той же спецификации получали 114 млн. таблеток. Такое увеличение полезного срока эксплуатации пресс-инструмента в 4—5 раз явилось большим достижением, экономически выгодным, и полностью относилось за счет изменения компонентов гранулята.

Материал пресс-инструмента

Большое значение для получения высококачественного пресс-инструмента имеет исходный материал. Пуансоны и матрицы, изготовленные из определенного металла, должны быть достаточно твердыми, чтобы избежать истирания, но не хрупкими, чтобы противостоять ударам и действию механических напряжений.

Пресс-инструмент обычно изготавливают из инструментальной стали различных марок.

Степень износа пресс-инструмента из различных марок стали при прочих равных условиях различна, что подтверждает Swartz с сотрудниками следующим экспериментом: был изготовлен один комплект матриц и пуансонов для 35-штокковой машины из четырех различных видов стали, закаленных до одной и той же степени твердости.

Таблетирование проводилось в равных условиях с одним и тем же гранулятом. Фотомикрограмма показала существенную разницу в износе пресс-инструмента каждого вида стали.

Универсального металла для пресс-инструмента, отвечающего всем требованиям, в силу различных причин, не оказалось.

Для таблетирования очень абразивных материалов изготавливают пресс-инструмент из стали высокой твердости (твердые сплавы), например стеллита (кобальтхромовольфрамовый сплав). Чрезвычайно высокая твердость и прочность на износ таких сплавов обусловлена содержанием в них хрома, кремния, вольфрама, ванадия, титана, тантала, иридия и др.

Эти марки стали, как правило, дороги и дефицитны. Изготовление пресс-инструмента из них отличается сложностью и трудоемкостью, но пресс-инструмент из твер-

дых сплавов стоек к износу и эксплуатирруется годами. Применение его для высокоабразивных материалов вполне оправдывается.

При таблетировании малоабразивных материалов экономичнее использовать обычную инструментальную углеродистую сталь: она доступна, дешева, проста в обработке.

Исходя из стойкости к истираемости поверхности матриц из различных сортов стали, Гетцель подразделяет матрицы по сроку эксплуатации следующим образом: наиболее быстро изнашиваются матрицы из среднеуглеродистой стали; матрицы из инструментальной стали с твердым хромированием более устойчивы к истиранию (в 5—10 раз) по сравнению с матрицами из высокохромистой углеродистой инструментальной стали; в сравнении с хромированными матрицами вольфрамкарбидные матрицы устойчивее к истиранию в 10 раз.

По твердости поверхности и сопротивлению пресс-инструмента к истиранию Гетцель располагает марки стали в такой последовательности:

- 1) цементируемая сталь;
- 2) углеродистая инструментальная сталь с твердым хромированием;
- 3) высокохромистая углеродистая сталь;
- 4) быстрорежущая сталь;
- 5) хромоникелевая сталь;
- 6) водозакаленная средняя углеродистая сталь.

Если таблетлируемый порошок обладает коррозионной способностью, то для пуансонов и матриц используют специальную антикоррозионную сталь или проводят азотирование пресс-инструмента.

В производстве некоторых видов таблеток наблюдается прилипание таблетлируемого материала к пуансонам и матрицам. С целью устранения этого явления изготавливают пресс-инструмент с зеркальной штампующей поверхностью. Если этим не достигается желаемого результата, то применяют другие методы, например покрывают пуансоны пленкой политетрафторэтилена, силиконами.

Если по каким-либо причинам в таблетлируемую массу нельзя вводить смазывающие средства (несовместимость ингредиентов, таблетки для получения прозрачных растворов и др.), пресс-инструмент изготавливают из металла, обладающего небольшим сцеплением с таблетирова-

емыми материалами. Такими свойствами обладает фосфористая бронза. Пресс-инструмент из этого сплава широко используется в практике таблетирования лекарственных порошков.

Давление прессования

Износ матриц и пуансонов прямо пропорционален приложенному давлению прессования, так как сила трения между запрессованным порошком и стенкой матрицы, зависящая от молекулярного прилипания, является функцией давления.

Подбор оптимального давления имеет большое значение для сохранения машины и пресс-инструмента. Для лекарственных порошков, перерабатываемых в таблетки, оптимальное давление в зависимости от прессуемости препарата находится в пределах 800—2000 кг/см².

Давление на пуансон и таблетку передается частично на стенку матрицы (30—40%) и постепено вызывает ее деформацию. Деформация будет тем заметнее, чем больше приложенное давление и хуже прессуемость препарата.

Форма и допуски матриц и пуансонов

В качестве преобладающей формы пресс-инструмента принят инструмент для получения плоскоцилиндрических таблеток разных диаметров с фаской и без нее.

Много производится таблеток с двояковыпуклыми поверхностями — для них изготавливают пуансоны, различающиеся кривизной штампующей поверхности: мелковокруглая, стандартная, глубоковокруглая, круглая.

При прочих равных условиях различные формы пресс-инструмента имеют разные периоды службы. Наибольший срок эксплуатации характерен для плоских форм, наименьший — для круглых. Остальные занимают промежуточное положение.

Одним из видов износа пресс-инструмента является образование заусениц. Пуансоны с вогнутостью для получения круглых таблеток имеют узкие и острые края, которые более склонны к деформации, чем плоские. Особенно это проявляется при небрежном обращении с пуансонами и недостаточной точной установке их на машину.

Деформированный пуансон нарушает целостность поверхности канала матрицы и выводит ее из строя.

В порядке долговременности службы все формы пуансонов можно расположить следующим образом: плоская, мелкая вогнутость, стандартная вогнутость, плоская с фаской, глубокая вогнутость, круглая.

Матрицы изнашиваются больше в месте запрессовки таблеток и канал матрицы в результате деформации приобретает «бочкообразный» вид (рис. 36).

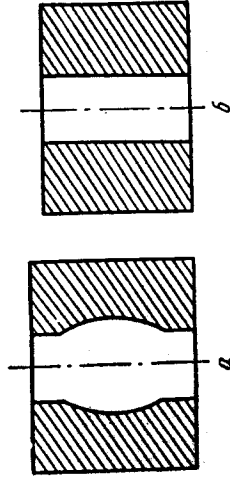


Рис. 36. Схематическое изображение новой и изношенной матрицы.
а — матрица до эксплуатации; б — изношенная матрица.

Гаскелл подчеркивает, что износ стенок матриц в 0,005 мм в области запрессовки массы влечет за собой расслаивание таблетки при выталкивании, так как диаметр ее больше диаметра выходного отверстия матрицы. В таких случаях обычно в изношенной матрице расширяют канал до большего диаметра (на 0,05—0,2 мм) и, подобрав пуансоны соответствующего размера, опять пускают в работу.

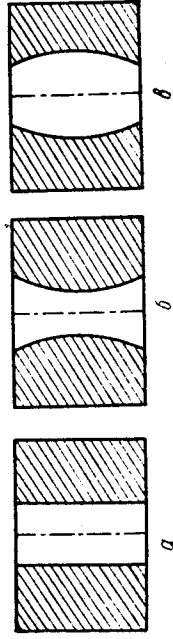


Рис. 37. Формы каналов матриц.
а — цилиндрическая; б — с раструбом; в — бочкообразная.

Гаскелл предупреждает, что при изготовлении матриц в результате обработки поверхности канала (шлифовка,

полировка) может быть нарушена геометричность формы канала и также образуется «бочкообразная» форма. В новой матрице канал должен быть цилиндрическим или с раструбом.

На рис. 37 схематично показано, как может варьировать форма канала матрицы от цилиндрической. Допуск разрешается в 0,002 мм. При превышении допуска матрица бракуется.

В последние годы в практику таблеточного производства внедряют так называемые конусные матрицы. В этих матрицах канал представляет собой не цилиндр, а цилиндр с конусом (рис. 38).

Полагают, что за счет конической формы снижается трение на стенке матрицы во время выталкивания таблетки благодаря увеличению диаметра выше зоны прессования. При использовании таких матриц значительно снижается необходимое количество смазывающих средств, что улучшает распадаемость таблеток. Кроме того, уменьшается брак по механическим повреждениям.

Особенно целесообразно использование таких матриц в следующих случаях:

1) применение смазывающих веществ не предотвращает прилипания массы к поверхности канала матрицы;

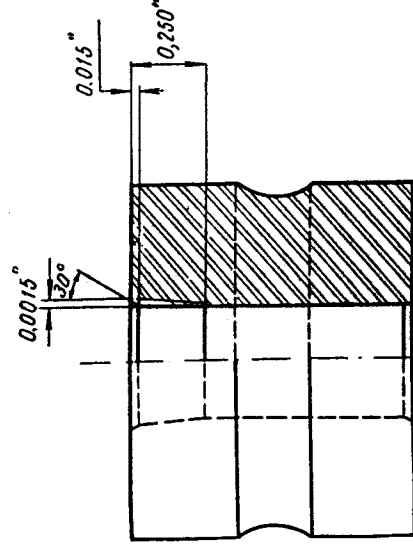


Рис. 38. Конусная матрица (размер в дюймах).

2) после запрессовки рыхлого порошка таблетка находитесь глубоко в матрице;

3) материал после запрессовки вследствие упругой деформации расширяется;
4) прессование таблеток производится при больших скоростях и высоких давлениях.

Фирма «Стокс» (Информационный бюллетень № 4, 1957) рекомендует применять конусные матрицы уже в тех случаях, когда упругое расширение таблеток превышает 0,1 мм. В этом случае конус должен составлять от $1/3$ до $2/3$ расширения диаметра таблеток, вызванного упругой деформацией.

Для обеспечения нормальной эксплуатации пресс-инструмента большое значение имеют величина допусков матриц и пуансонов, величина зазоров между ними.

Smith указывает, что точной, так называемой всасывающей, пригонки между пуансонами и матрицей быть не должно. Пуансон должен без затруднений, но не слишком свободно передвигаться в канале матрицы.

Смысл этого заключается в том, что между пуансоном и стенкой матрицы должно быть достаточно свободного пространства для удаления воздуха из обрабатываемой массы при ее сжатии.

Пространство или зазор не должен быть большим, так как иначе получатся некачественные, с «кантиком», таблетки; порошок попадает в пространство между нижним пуансоном и стенкой матрицы, налипают и заклинивает пуансон. Кроме того, просыпавшийся порошок попадает в рабочие части машины и осушает смазку, что может привести к поломке.

Стандартный зазор для таблеток диаметром 8—12 мм установлен в 0,05 мм; максимально допустимое отклонение не должно превышать 3% от стандартного.

Допуски держателей пуансонов должны обеспечить строгое центрирование пуансонов и отверстий матриц. В противном случае сокращается срок эксплуатации пресс-инструмента в результате его износа.

Стробоскопическое исследование работы таблеточной машины на рабочих скоростях показало, что в результате действия центробежной силы пуансоны выходят за край отверстия матрицы и через определенный промежуток времени наблюдается притирание торца пуансона, появляются зазубрины и заусеницы.

Уменьшение зазора между держателем пуансона и направляющим каналом в 2 раза позволило устранить

это явление и увеличить срок эксплуатации пресс-инструмента в 6 раз.

Допуски по длине пуансонов и держателей должны также находиться в узких пределах. Любое отклонение свыше стандартного оказывает влияние не только на вес, но также на толщину и прочность таблеток.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ЭКСПЛУАТАЦИЯ ПРЕСС-ИНСТРУМЕНТА

В технологии изготовления пресс-инструмента таблечных машин имеются специальные вопросы, разрабаткой которых должны заниматься специалисты — технологи таблеточного производства совместно со специалистами по обработке металлов и инженерами-конструкторами.

Наиболее важными вопросами являются следующие:
а) для пуансонов — допуски по диаметру торца и по длине, эксцентриситет торца, неравномерная чистота штампуемой поверхности торца после обработки, неравномерность твердости стали после термообработки по всему пуансону, несоответствие чертежу размеров монограммы, риск, сферы и др.;

б) для матриц — неравномерная чистота поверхности канала матрицы, отклонения от допусков и от цилиндрической формы матричного канала, неравномерность твердости тела матрицы после закалки, эксцентриситет отверстия матрицы и др.

В доступной литературе имеется мало сведений, посвященных специальным вопросам изготовления и обработки пресс-инструмента таблеточных машин, так как эти вопросы являются секретом фирм-изготовителей. Однако даже ряд общих положений, которые приводятся в данной работе, могут представить интерес для практических работников фармацевтической промышленности.

При определении марки стали для пресс-инструмента необходимо, чтобы эта сталь хорошо подвергалась холодной обработке, а изделие при термической обработке сохраняло свою первоначальную форму и легко обрабатывалось после этого.

Холодная обработка включает обработку заготовок на станках различного назначения (фрезерование, сверление, выдавливание сферы и монограмм, шлифование

и т. д.) до получения изделия определенной, но не окончательной формы.

Окончательная форма придается только после термической обработки, так как изменения формы изделия в этой стадии не могут быть определены заранее с требуемой точностью.

Современная термическая обработка изделия с заданными параметрами является сложным процессом. Универсальный рецепт термообработки для всех видов сталей не имеется. В зависимости от вида стали, степени твердости, назначения изделия создается различный температурный режим закалки и отпуска, определяются виды нагрева и среды охлаждения. На качество готового изделия оказывают влияние время, температура нагрева, время выдержки и охлаждения.

Цель закалки — получение твердой, крепкой структуры поверхности, устойчивой к истиранию, при сохранении прочной и пластичной сердцевины изделия.

Цель отпуска — снятие остаточных напряжений и уменьшение хрупкости закаленной стали.

При несоблюдении режима термической обработки изделие может иметь дефекты, основными из которых являются:

а) коробление изделия вследствие неоднородности структуры металла или в результате неравномерного охлаждения изделия;

б) трещины, возникающие при резком охлаждении вследствие образования внутренних напряжений в металле;

в) изменение размеров изделия благодаря структурным изменениям стали;

г) неравномерность закалки вследствие недостаточного нагрева по всему изделию.

Иногда для получения особо прочной поверхности и увеличения сопротивления к истираемости пресс-инструмента производится его цементация. Придание изделию специальных физических и химических свойств (антикоррозийности, кислотоупорности и др.) производится с помощью методов азотирования, цианирования, диффузной металлизации.

После термообработки пуансоны и матрицы должны иметь определенную твердость штампующей поверхности.

Janpon указывает, что для пуансонов твердость по Роквеллу должна находиться в пределах 50—58 Rc, а для матриц — 59—64 Rc.

Чистовая обработка пуансонов и матриц включает шлифовку и доводку штампующей поверхности до зеркального вида (12—14-й класс чистоты).

После контроля готовый пресс-инструмент тщательно упаковывают для транспортировки и хранения.

Гаскелл отмечает, что в фирме «Манести» готовые матрицы и пуансоны, предназначенные для транспортировки и хранения, покрывают специальными пластмассами, которые защищают их в течение длительного времени не только от коррозии, но и от механических повреждений. Пуансоны укладывают в специальные гнезда в ящике. Это защищает торцы пуансонов (наиболее нежная часть) от контакта с боковой стороной упаковочного ящика.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРЕСС-ИНСТРУМЕНТА

Установление спецификаций для пресс-инструмента не решает в полной мере проблемы его качества.

Введение строгого контроля за качеством и эксплуатацией пресс-инструмента является не менее важным мероприятием, чем контроль за качеством продукции. В свете этого представляет интерес зарубежный опыт. Фирма «Циба» установила контроль за качеством пресс-инструмента, поступающего от фирмы-изготовителя.

На заводах-потребителях пресс-инструмента были организованы рабочие места с соответствующим оборудованием для определения различных параметров рабочего пресс-инструмента.

В комплект оборудования входили различные измерительные приспособления, шаблоны, приборы для определения твердости металла, микроинтерферометры, профилографы-профилометры, дефектоскопы, стереоскопы и др.

С помощью этих приборов определяли, соответствует ли изделие стандартам и чертежу; определялась твердость металла после закалки, степень чистоты поверхности канала матриц и пуансонов, наличие трещин, коробления в пуансонах и матрицах, равномерность диаметра

торца пуансонов, эксцентриситет отверстия матриц, равномерность монограмм и др.

На контрольном участке определялась также марка стали, из которой был изготовлен пресс-инструмент.

Если пуансоны и матрицы удовлетворяли предъявляемым требованиям, то они клеймились контрольным значком; в противном случае их возвращали поставщику для обработки или замены.

Фирма отмечает, что через год после введения программы контроля поставщику возвратили 33,8% поступающего пресс-инструмента, а через 4 года в результате установления контроля забракованный пресс-инструмент составлял 4%.

Расчеты показали, что введение жестких требований к качеству пресс-инструмента экономически оправдано благодаря уменьшению случаев поломки машин, увеличению срока эксплуатации пресс-инструмента, улучшению качества продукции.

ЭКСПЛУАТАЦИЯ ПРЕСС-ИНСТРУМЕНТА

Little и Mitchell подчеркивают, что едва ли какая-либо другая часть оборудования для таблеточного производства требует такого внимания и заботы, как пуансоны и матрицы, и что обращаться с ними нужно так, как хирург обращается со своим инструментом.

Перед установкой комплекта пуансонов и матриц в машине необходимо точно знать, что новый пресс-инструмент не имеет никаких дефектов и нет никакой опасности в его эксплуатации. Этим исключается возможность повреждения машины и выпуска некачественной продукции. При установке пуансоны и матрицы должны соответствовать своим местам; мастер должен при этом соблюдать максимальную осторожность, чтобы не повредить края пуансонов и матриц при установке их в гнезда и центровке с матрицей.

Не рекомендуется пускать в работу таблеточную машину с неполным комплектом пуансонов и матриц. Количество пуансонов должно соответствовать количеству матриц.

Основную стоимость комплекта составляют пуансоны, поэтому в обращении с ними требуется особая осторож-

ность; нельзя бросать их на твердую поверхность, стучать по ним молотком или другими предметами из твердого металла и т. п. В процессе прессования иногда возникает необходимость очищать пуансоны и матрицы от налипающей массы. Если при этом операторы пользуются железными или стальными скребками, то пресс-инструмент быстро выходит из строя. В любом случае необходимо применять скребки лишь из мягкого сплава, например латуни или мягкого металла.

В процессе эксплуатации пуансоны и матрицы подлежат периодической подшлифовке. Необходимость в этом определяется степенью износа штампующей поверхности, которая зависит главным образом от времени пребывания пресс-инструмента в работе, абразивности таблетированного материала, твердости поверхности пресс-инструмента.

После работы пуансоны и матрицы снимают, очищают мягкой тканью, смазывают и хранят в специально отведенном месте.

Продлению срока эксплуатации матриц способствует установление оптимального соотношения веса и диаметра таблеток. Если это соотношение подобрано правильно и прессование проходит в верхнем отделе матрицы, то таблетка получается более плоская и при выталкивании ее из матрицы трение о стенку канала матрицы и износ последней происходит на небольшой площади. В результате износ наблюдается лишь в одном отделе матрицы; после определенного срока матрицы можно перевернуть и опять пустить в работу. В результате срок эксплуатации матриц удваивается.

Контроль за состоянием пресс-инструмента в процессе эксплуатации легче осуществлять с помощью эксплуатационных карт. Такие карты, введенные фирмой «Циба» в производство таблеток, позволили провести исследовательскую работу по эксплуатации и износу пресс-инструмента и установить:

- а) время эксплуатации и предел износа пресс-инструмента;
- б) абразивную способность того или иного вещества и наилучшее соотношение действующих и вспомогательных веществ в таблетлируемой массе;
- в) необходимость в периодической подшлифовке поверхности штампующих частей;

г) чрезмерный износ пресс-инструмента из-за несинхронной работы таблеточной машины или вследствие высокой абразивной способности таблетлируемой массы;

д) небрежность и злоупотребление персоналом, обслуживающего таблеточные машины, в обращении с пресс-инструментом, при избыточном давлении на пуансоны и матрицы в процессе прессования таблеток;

е) смену комплектов пресс-инструмента не стихийную, а плановую.

В результате обработки данных эксплуатационных карт получены сведения, которые оказались полезными при разработке типовых чертежей и заказе пресс-инструмента с заданными параметрами.

Внесение поправок в чертежи по допускам, маркам стали, классу чистоты поверхности и др. позволило осуществлять выпуск продукции по сниженной себестоимости без ущерба качеству.

ЗАТРУДНЕНИЯ И БРАК В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК

Расслаивание таблеток

Одним из видов брака в производстве таблеток является их расслаивание, вернее отслаивание верхней части. Это явление больше всего наблюдается в производстве таблеток из веществ, частицы которых имеют форму пластинок, чешуек, листочков и др.

Расслаивание таблеток, по-видимому, объясняется особенностями ориентации частиц этих порошков под давлением. Наслаиваясь друг на друга, частицы создают слоистость в поперечном направлении. В этом же направлении наблюдается и расслаивание (рис. 39).

Кеги наблюдал расслаивание двойковыпуклых таблеток и объясняет это неравномерным распределением плотности материала в таблетке. Установлено, что в двойковыпуклых таблетках плотность материала у их края в 2—5 раз выше, чем в центре. В результате этого в таблетке создаются зоны, различие по прочности связи, и напряженные места. При выталкивании таблетки из матрицы возникают трещины — расслаивание происходит по местам со слабой связью. Устранение брака в этом случае возможно при замене пуансонов на плоскоцилиндрические.

Большое значение в распределении материала под давлением имеет характер прессования. Сет показал, что при одностороннем давлении для получения той же самой относительной плотности таблетки требуется затратить большее усилие прессования.

Автор прессовал таблетки на ротационной и ударной таблеточных машинах и определял их твердость микротвердомером. По данным экспериментов он делает такие выводы:

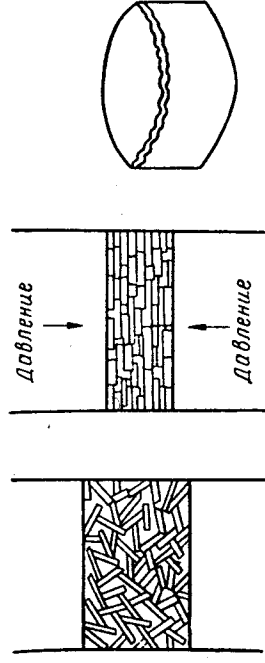


Рис. 39. Схематическое изображение ориентирования частиц под давлением и расслаивания таблетки.

1. В таблетках, запрессованных на эксцентриковых (ударных) машинах, твердость верхней поверхности значительно выше, чем нижней.

2. При сравнении твердой поверхности в таблетках, запрессованных на машинах двух типов, оказывается, что твердости верхних поверхностей не различаются, тогда как твердости нижних поверхностей отличаются друг от друга.

Сет делает вывод, что двустороннее прессование на ротационной машине дает равномерную твердость всей поверхности таблетки, что сказывается на механической прочности и соответственно на величине брака таблеток по расслаиванию.

При прочих равных условиях расслаивание таблеток происходит вследствие: а) недостатка связывающих веществ в гранулах; б) избытка мелких частиц в грануляте; в) пересушивания или недосушивания гранулята; г) избыточного давления; д) износа матриц.

Для устранения брака необходимо установить его причину и принять соответствующие меры.

П. «а». Брак устраняется перегруляющей материала. Если в состав гранул входят летучие вещества, перегруляющую с помощью увлажнения и сушки проводят методом брикетирования.

П. «б». Брак устраняется следующим образом: отсеивают мелочь и пускают ее в переработку путем влажного гранулирования или брикетирования. Массу с измененным гранулометрическим составом таблетуют.

П. «в». Каждый гранулят должен иметь оптимальное влагосодержание, установленное Центральной заводской лабораторией при разработке технологического регламента и указанное в нем.

Если влагосодержание выше оптимального, то при прессовании материал прилипает к пуансонам и таблетки крошатся. Если влагосодержание ниже оптимального, т. е. материал пересушен, то изменяется пластичность материала, ухудшается распределение плотности таблетки и наблюдается расслаивание.

Устранить причину расслаивания просто, — достаточно довести влагосодержание гранулята до оптимальной величины: в первом случае подсушиванием массы, во втором — добавлением определенного количества воды путем опрыскивания гранулята при перемешивании. Последнее приводит к тому, что улучшаются пластические свойства материала при прессовании. Жидкость, располагающаяся между частицами материала, покрывает поверхность их пленкой и уменьшает адгезию между выступами поверхности. Так как при прессовании порошка по поверхности разрыва и сдвига проходят не через частицы, а лишь через места контактов частиц и поры, то ослабление прочности связи и сцепления частиц пленками влаги ведет к улучшению пластических свойств материала и к более равномерному распределению плотности в таблетке.

Higuchi установил, что повышение плотности материала приводит к увеличению прочности таблеток.

Таким образом, в результате добавления влаги в таблетруемую массу до оптимального содержания таблетки упрочняются и брак по расслаиванию устраняется.

П. «г». Если расслаивание обусловлено высоким давлением, оператор должен установить оптимальное давление и тем самым устранить брак.

П. «д». Если брак вызван изношенными матрицами и пуансонами, их необходимо подшлифовать или заменить новыми. Подшлифовывают или заменяют весь комплект.

Прилипание

Во время прессования иногда получаются таблетки, имеющие не ровную и блестящую поверхность, а шероховатую, с впадинами и бугристостью. На штампующей поверхности пуансонов виден слой налипшего материала.

Обычно причиной этого является избыток влаги в грануляте вследствие недостаточной сушки или высокой гигроскопичности материала. В этом случае прилипание устраняется подсушиванием массы.

При разработке прописи необходимо учитывать гигроскопичность некоторых веществ и вводить в таблетирuemую пропись такие адсорбенты влаги, как лактоза, крахмал, и прессовать массу сразу же после сушки. Такая особенность должна быть отмечена в регламенте.

Другой причиной прилипания является недостаточное количество связывающих средств. В этом случае необходимо добавить небольшое количество вазелинового масла. Еще одной причиной прилипания бывает плохо полированная, с царапинами, поверхность пуансонов. Брак устраняется полировкой пуансонов.

Очень часто причиной прилипания являются атмосферные условия. Прилипание чаще наблюдается при таблетировании утром, так как ночью воздух более сухой; в результате отсыревает масса и увлажняется машина. В этих случаях перед таблетированием необходимо протереть матричный стол, просушить пуансоны и матрицы.

Если в результате принятых мер прилипание не устраняется, снимают пуансоны и матрицы, промывают их в воде, высушивают, смазывают вазелиновым маслом и и танавливают вновь. Если же прилипание простыми и доступными мерами не устраняется, для прессования применяют пуансоны с покрытием из пластмасс, например политетрафторэтилена.

Зависание нижнего пуансона в матрице

После выталкивания таблетки из матрицы пуансон должен свободно опуститься в крайнее нижнее положение. Иногда пуансон зависает или опускается не плавно,

а толчкообразно. В результате этого нарушается ритм работы таблеточной машины, таблетки получают с различным средним весом, с трещинами, шероховатой поверхностью. Иногда это приводит к поломке машины. Такое явление объясняется прессованием некондиционного гранулята или механическими причинами.

Гранулят, не обеспечивающий нормальной работы машины, может иметь следующие дефекты:

- а) избыточную влажность;
- б) недостаток смазывающих средств;
- в) полное отсутствие смазывающих средств (когда это предусмотрено регламентом);
- г) избыток мелких частиц.

Гранулят с избыточной влажностью в процессе прессования прилипает к поверхности матричного канала, в результате чего уменьшается пространство между пуансоном и матрицей, пуансон с трудом продвигается в матричном канале и затем окончательно застревает. Если машину не остановить, это может привести к поломке.

Избыток влаги в грануляте объясняется недостаточной сушкой или адсорбцией влаги из атмосферы с повышенной относительной влажностью. Причину в этом случае устранить просто — достаточно досушить гранулят.

Перед прессованием в каждой серии гранулята необходимо определять содержание в нем влаги. Органолептически это сделать трудно. Иногда гранулят внешне выглядит сухим, но избыток влаги сосредоточен внутри гранул и во время прессования из центра гранул при их деформации освобождается влага и материал прилипает к стенке матрицы. В таком случае необходимо отсеять крупные гранулы, измельчить их до определенного размера и довести до оптимальной влажности, указанной в регламенте.

Прилипание материала к поверхности штампующих частей пресс-инструмента объясняется также недостатком смазывающих средств в грануляте или тем, что они подобраны в таблетиреющей прописи неправильно. Например, для абразивных материалов недостаточно эффективными средствами являются вазелиновое масло и талк. В этом случае необходимо введение в пропись более эффективных веществ, например стеарата кальция или стеарата магния.

В тех случаях, когда нельзя вводить в таблетлируемую массу смазывающие вещества (таблетки для получения чистых растворов и др.), используют механические приемы:

- 1) изготовление пуансонов и матриц не из стали, а из сплавов, например из фосфористой бронзы;
- 2) изготовление конусных матриц; при правильном соотношении высоты таблетки, ее веса и диаметра (чтобы получилась тонкая таблетка) можно изготовить матрицу с конусами на оба конца матричного канала; это позволяет использовать ее до износа сначала с одного конца, а затем, перевернув, с другого;
- 3) изготовление выточек на нижних пуансонах, обмотка их пряжей, смоченной в вазелиновом масле; в результате при движении пуансона вверх и вниз осуществляется смазывание поверхности матрицы тонкой пленкой масла.

Зависание нижнего пуансона объясняется также некоторыми механическими причинами:

- 1) неправильной установкой пуансонов и матриц;
- 2) зазубринами на пуансонах;
- 3) высоким трением между нижним пуансоном и матрицей из-за плохо обработанной поверхности;
- 4) применением пуансонов с торцом большего, сверх допусков, диаметра;
- 5) отсутствием смазки на штоках.

В каждом случае зависание устраняется после установления причины.

ЛИТЕРАТУРА

- Гордон С. М. Мед. пром. СССР, 1952, 2, 38.
Кружский П. Т. Мед. пром. СССР, 1952, 2, 37.
Gaskell J. C. Chemist a. Druggist. 1960, 9, 403.
Janson H. Pharm. Ind., 1954, 10/16, 379.
Little A., Mitchell K. A. Tablet Making. Liverpool, England, 1951.
Salisbury R., Higuchi T. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1960, 5, 284.
Seth P. L. The Influence of Physical and Mechanical Factors in Tablet Making. Kent House, Calcutta, 1956.
Siegel Sh., Hanus E. H., Carr J. W. J. Pharm. Sci., 1963, 52, 6, 604.
Swartz C. J., Weinstein S. J. Pharm. Sci., 1962, 51, 12, 1183.
Windheuser J. J. J. Am. Pharm. Ass., Ed., 1963, 8, 767.

Понятие распадаемости таблеток означает разрушение их на кусочки определенной заданной величины за установленное время. Значение этого требования заключается в том, что лечебное действие лекарственного вещества, включенного в таблетку, достигается путем его резорбции через слизистые оболочки пищеварительного тракта, преимущественно кишечного канала. Резорбция тем полнее, чем меньше частицы, а действие наступает тем скорее, чем раньше распадается таблетка.

Распадаемость таблетки зависит от растворимости, смачиваемости действующего вещества, давления прессования, характера и количества вспомогательных веществ: увлажнителей, разрыхлителей, смазывающих и др.

Таблетки из водорастворимых и хорошо смачиваемых водой лекарственных веществ распадаются быстрее, так как вода легко проникает в таблетку. Большое количество разрыхлителей способствует более быстрой распадемости. Большие количества связывающих, наоборот, тормозят распадаемость. Высокое давление пресса при прочих равных условиях увеличивает время распадаемости таблеток.

Исследования Н. А. Фигуровского и А. И. Курицкой показали, что в основе явления распадаемости лежат капиллярные процессы, так как таблетки по своей структуре представляют пористые тела, пронизанные тончайшими капиллярами.

По характеру распадаения А. Г. Люкшенков и др. делят таблетки на четыре основные группы: 1) набухающие с последующим распадением; 2) набухающие без распадаения; 3) распадающиеся с поверхности; 4) растворимые.

Первая группа — таблетки из нерастворимых лекарственных порошков с большим количеством разрыхляющих веществ. Такие таблетки пропитываются водой, на-

бухают, увеличиваются в объеме и распадаются сначала на крупные, а затем на мелкие частицы. Пример: сульфаниламидные препараты.

Вторая группа — таблетки, обладающие высокой способностью набухания. Однако в приборе они не распадаются, так как набухший верхний слой препятствует проникновению воды в глубь таблетки. Пример: натрий са-лициловокислый.

Третья группа — таблетки, в которых основную массу составляют сахар или другие растворимые вещества; при попадании в жидкость происходит эрозия их поверхности, что, по мнению авторов, по-видимому, зависит от viscosity вязкости образующегося сахарного раствора, затрудняющего диффузию жидкости в глубь таблетки.

Таблица 10

Время распадаемости таблеток без оболочек, регламентируемое фармакопеями различных стран

№	Наименование фармакопеи	Температура	Время распадаемости в минутах	Примечание
1	ГФ СССР IX, 1961	37°	10	В колбе: объем воды 50 мл, 1—2 качания в секунду, 3 определения, способ немеханизированный
2	Международная, 1955	37°	30	То же
3	Румынская VII, 1956	37°	15	Воды 50 мл
4	США XVI, 1960	37±2°	15	Качающаяся корзинка, 6 стеклянных трубок, закрытых снизу сеткой, 30 качаний в минуту. Механизировано
5	Британская, 1963	37±2°	15	То же
6	Австрийская, IX, 1960	37°	5—10	Пробирка с пробкой, объем воды 50 мл, 5 определений
7	Немецкая VII, 1964	37±1°	15	В колбе: объем воды 50 мл
8	Финляндская VII, 1956	35—40°	25	Стакан с сеткой на 50 мл; сетка от дна на 5 см
9	Египетская, 1953	37°	30	Коническая колба; воды 50 мл, 5 определений

Пример: таблетки кодеина, фенобарбитала, папаверина хлористоводородного.

Четвертая группа — таблетки, состоящие только из растворимых веществ. Пример: хлористый натрий.

Фармакопей всех стран устанавливают максимально допустимый срок распадаемости таблеток (табл. 10).

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСПАДАЕМОСТИ ТАБЛЕТОК

Наиболее правильным способом определения распадаемости таблеток явилось бы наблюдение их поведения в человеческом желудке путем получения рентгено снимков in vivo. Однако при массовом производстве таблеток это практически трудно, вследствие чего во всем мире приняты условные методы определения распадаемости таблеток, проводимого вне человеческого организма.

При этом стремятся воссоздать некоторые условия, близкие к условиям человеческого желудка: температура 37°, имитирующие движения в желудке; в некоторых случаях добавляют пепсин — соляную кислоту, которые всегда имеются в нормальном человеческом желудке.

К методам определения распадаемости предъявляется основное требование — воспроизводимости, т. е. получения в одинаковых условиях одинаковых результатов. Такие методы называются нормированными, стандартизованными. Они предусматривают точное определение конечной точки распадаемости.

Все существующие методы определения распадаемости можно разделить на две группы: 1) статические методы, 2) динамические методы.

Статический метод

Принцип этого метода заключается в том, что таблетка помещается в жидкость — воду — или в 0,2% раствор соляной кислоты при 37° и за 60 минут должна распасться.

Видоизменением этого способа является помещение таблетки на проволочное сито, погружаемое в жидкость. В пределах заданного времени таблетка должна раствориться или распасться, а кусочки ее должны пройти через ячейки сита.

Недостатком статического метода является отсутствие фактора движения, которое позволяет ускорить распадающие таблетки и уточнить конец распадаения.

Динамические методы

Существуют в основном два метода определения распадаемости, в которых участвует фактор движения:

- 1) ручной — в колбе, покачиваемой вручную;
- 2) в приборах, сообщающих таблетке равномерное поступательно-возвратное или вращательное движение.

Первый метод, принятый Государственной Фармакопеей IX издания, заключается в том, что в колбу, содержащую 50 мл воды температуры 37°, помещают таблетку и покачивают колбу 1—2 раза в секунду. Таблетка должна распасться на мелкие кусочки в течение не более 10 минут.

Недостатки этого метода следующие:

- 1) трудно поддерживать в течение 10 минут заданную температуру;
- 2) движение колбы может быть различным в зависимости от усилий, прикладываемых человеком;
- 3) величина частиц не регламентирована.

Изменение скорости качаний в 2 раза может привести к двукратному и более изменению времени распадаемости. Так, С. М. Махамов и З. М. Уманский приводят следующие данные (табл. 11).

Таблица 11

Распадаемость при двукратном помешивании	Распадаемость при четырехкратном помешивании	К
2 мин. 25 сек.	25 сек.	5,8
30 »	15 »	2,0
2 мин. 30 »	1 мин. 30 сек.	1,7
50 »	30 »	1,7
12 мин. 45 »	4 мин. 20 »	2,6
11 » 07 »	4 » 15 »	2,9
19 » 10 »	10 минут	1,9
7 минут	1 мин. 20 сек.	5,2

Примечание. К показывает, во сколько раз ускорилось распадение таблетки при четырехкратном покачивании колбы по сравнению с двукратным.

Усовершенствованием ручного метода является прибор Гордона. В основу этого прибора положен принцип периодического перемешивания жидкости в круглодонной колбе. Угол наклона колбы равен 45° . Прибор состоит из кривошипного механизма с закрепленной на нем колбой, червячного редуктора, термометра для контроля температуры воды в колбе. Постоянная температура воды в колбе поддерживается электролампой мощностью 55 вт, установленной под колбой и приспособлением (решетчатой заслонкой, расположенной между лампой и колбой), при помощи которого можно регулировать температуру воды. Прибор приводится в движение от электромотора мощностью 20 вт. Прибор собран в корпусе в виде ящика размером $265 \times 195 \times 235$ мм. Работа на приборе производится следующим образом: в колбу наливают 50 мл воды, предварительно нагретой до 37° , и затем туда опускают испытательную таблетку. Колбу закрывают пробкой, через которую пропущен термометр. Включают мотор и фиксируют время начала испытания. Посредством редуктора и кривошипного механизма колбе с водой сообщается маятникообразное движение со скоростью 1—2 качания в секунду. По распадения таблетки снова фиксируют время и, таким образом, устанавливают время распада таблетки.

Основным недостатком этого способа является трудность поддержания требуемой температуры при помощи рекомендуемой заслонки.

А. Г. Люкшенков предложил прибор, представляющий группу из 3—5 качающихся цилиндров. Высота цилиндров 15 см, диаметр 2,5 см. Цилиндры монтируются над камерой с электролампой для поддержания температурного режима. Платформа с цилиндрами приводится в колебательное движение с помощью мотора. Число колебаний 25—30 в минуту. Таблетки не касаются ни пробки, ни дна.

Недостатком этого метода является также трудность поддержания постоянной температуры.

Технически наилучшими являются метод и прибор, в основе которых лежит способ Штоля—Гершберга (рис. 40).

Прибор состоит из качающейся корзинки, сосуда с жидкой средой (вода, искусственный желудочный сок), в которую погружается корзинка, термостатического ус-

122

ройства (ультратермостат), позволяющего поддерживать постоянную температуру среды в пределах $37 \pm 2^\circ$, и электромотора, сообщаящего корзинке поступательно-возвратное движение. Качающаяся корзинка состоит из

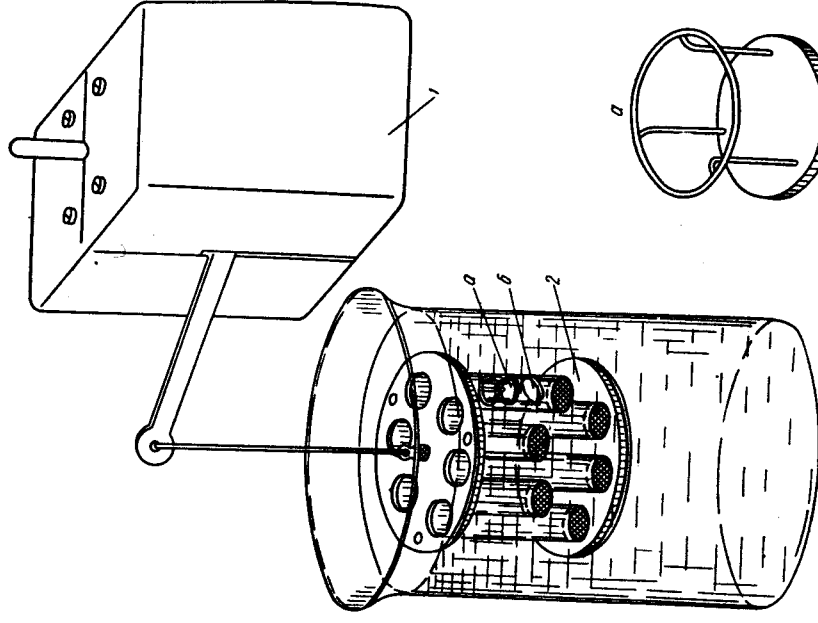


Рис. 40. Прибор ХНИХФИ для определения распадаемости таблеток.

1 — электромотор; 2 — качающаяся корзинка с трубками; а — диск с направляющим кольцом; б — таблетка.

двух бакелитовых дисков диаметром 90 мм с концентрически расположенными 6 отверстиями. В отверстия дисков вставлены стеклянные трубки длиной 77 мм и наружным диаметром 24 мм. Нижний диск снабжен сеткой из

нержавеющей стальной проволоки с диаметром отверстий 1,27 мм. Корзинка посредством стального стержня присоединена к рычагу электромотора.

Преимуществом этого метода является стандартизация условий проверки; постоянная амплитуда качаний, частоты циклов, удаление частиц расплавшейся таблетки, постоянство температуры, регламентация размеров частиц, возможность проверки одновременно 5—6 таблеток, механизация определения.

Недостаток метода заключается в необходимости визуального наблюдения с целью устранения момента окончательного распада таблетки.

Принцип качающейся корзинки в условиях термостатирования жидкости лежит в основе прибора, сконструированного в ХНИХФИ.

Более совершенным является определение распадаемости таблеток в приборе фирмы «Эрвека» (ФРГ).

Элементами прибора (рис. 41), как и в предыдущем устройстве, являются ультратермостат, стакан с водой заданной температуры, в которой помещается сетчатая корзинка с таблеткой. Корзинка движется автоматически с частотой 60 колебаний в минуту; ритм колебаний — девять коротких и одно длинное.

Отличает этот прибор устройство, позволяющее автоматически прекращать колебания корзинки в момент полного распада таблетки. Одновременно автоматически останавливаются часы и фиксируется время распада.

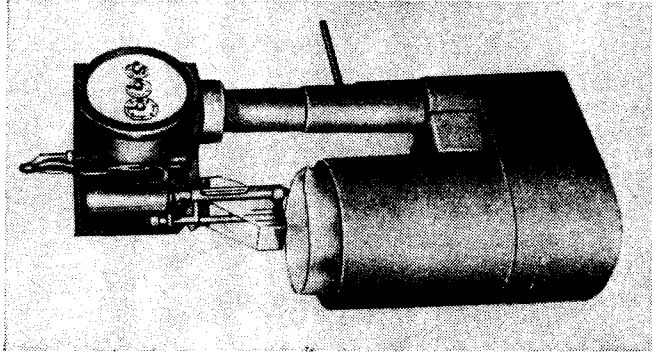


Рис. 41. Прибор для определения распадаемости таблеток фирмы «Эрвека».

температуры, в которой помещается сетчатая корзинка с таблеткой. Корзинка движется автоматически с частотой 60 колебаний в минуту; ритм колебаний — девять коротких и одно длинное.

Отличает этот прибор устройство, позволяющее автоматически прекращать колебания корзинки в момент полного распада таблетки. Одновременно автоматически останавливаются часы и фиксируется время распада.

Недостатком этого прибора является невозможность одновременного определения распадаемости нескольких таблеток.

Некоторые исследователи испытывали иные принципы определения распадаемости. Так, Покель предложил метод, при котором движение сообщалось не таблетке, а жидкости.

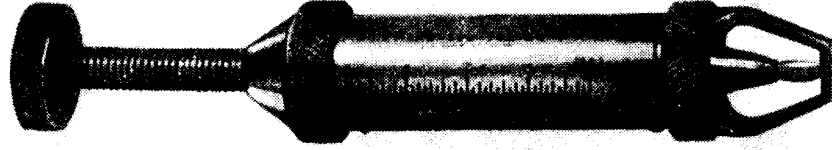


Рис. 42. Прибор «Монсанто» для определения прочности таблеток.

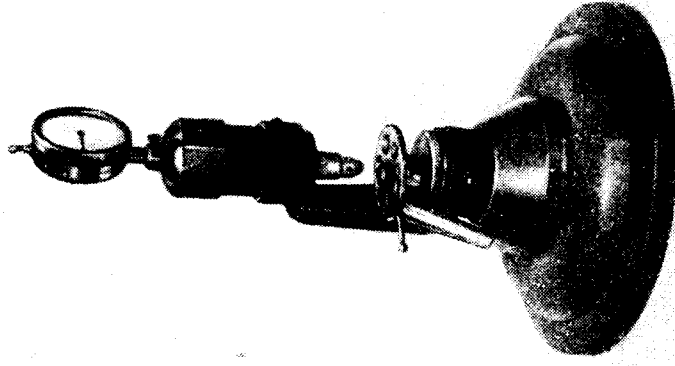


Рис. 43. Прибор Евдокимова для определения прочности таблеток.

Эван и Дикей сконструировали прибор барабанного типа, в котором движение происходит в горизонтальной плоскости с числом оборотов в минуту, предпологая, что желудок делает в минуту шесть перистальтических движений.

Однако наибольшее распространение получили методы и приборы типа Штоля—Гершберга.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОЧНОСТИ ТАБЛЕТКИ

Таблетки должны обладать механической прочностью, чтобы они не разрушались при ручной и механизированной упаковке и могли выдерживать давление, исти-

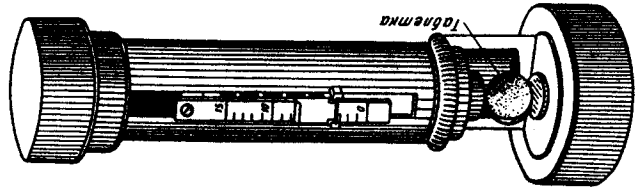


Рис. 44 Прибор ХНИХФИ для определения прочности таблеток.

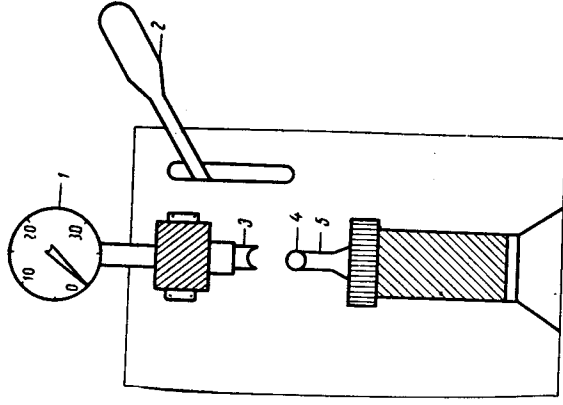


Рис. 45. Прибор Стронг-Кобба для определения прочности таблеток. 1 — шкала; 2 — ручка; 3 — верхний выступ; 4 — таблетка; 5 — нижний выступ.

вание, тряску. Поэтому установлены пробы на давление и истирание.

Некоторые исследователи характеризуют механическую прочность посредством испытания на твердость.

В отечественной и зарубежной литературе описаны различные методы и приборы для определения прочности таблеток.

Известны два типа приборов, различающихся способом создания разрушающего давления.

1. Давление развивается по принципу действия пружинного динамометра: давление на пружину под действием нажимных винтов, ручек и т. д. передается на таблетку. На этом принципе основаны приборы Монсанто, Евдокимова, ХНИХФИ (рис. 42, 43, 44).

2. Давление на таблетку создается пневматически. Примером является прибор Стронг-Кобба (рис. 45).

Общим для методов определения прочности на всех приборах является положение таблетки на ребро между неподвижным и подвижным (шпиндель, плунжер и др.) упором. Таблетка фиксируется в нужном положении начальным давлением, которое представляет собой нулевую точку.

ИСПЫТАНИЕ ПРОЧНОСТИ НА ДАВЛЕНИЕ

Прибор ХНИХФИ. Он состоит из цилиндрического корпуса, в котором расположен плунжер, винтовая пружина, нажимной винт и гайка. К гайке прикреплена линейка со шкалой, градуированной в килограммах. На линейке помещается ползунок, служащий для фиксации показаний.

На ползунок воздействует стрелка, связанная с плунжером. В стенке корпуса сделан прорез, в который входят гайки и плунжера, препятствующие их проворачиванию.

Испытуемая таблетка сжимается между плунжером и неподвижным упором на корпусе. Винт вращается при помощи маховичка. Шкала градуирована на 15 кг. Прибор имеет небольшие размеры (высота 15 см, диаметр корпуса 2,5 см) и удобен для использования в условиях цеха.

Метод определения следующий: таблетку, поставленную на ребро, сжимают до разрушения. Ползунок на линейке динамометра фиксирует нагрузку, вызвавшую разрушение таблетки.

Из средней для 5 таблеток раздавливающей нагрузки в килограммах, деленной на произведение диаметра на

высоту таблетки в миллиметрах, рассчитывают показатель прочности. Он должен быть не менее 0,06—0,1.

Такой же принцип определения прочности и расчета

VI

предложен Berka (Cesko S. fagmas., 1953, 2, 4, 115—117).
Прибор Монсанто. Это полый цилиндр, внутри которого находится пружина. Таблетку диаметром не более 12 мм ставят на ребро между неподвижным штифтом и подвижным шпindelем и фиксируют ее в нужном положении начальным давлением, которое представляет собой нулевую точку.

Давление на таблетку создают вращением нажимного винта на пружину. На плоскость таблетки оно передается через конический и фиксируется на градуированной шкале прибора с помощью движка. Давление должно нарастать постепенно до разрушения таблетки. Прибор имеет небольшие размеры.

Прибор Евдокимова. В Одесском политехническом институте В. Д. Евдокимовым предложена конструкция прибора для испытания прессованных таблеток на прочность. Критерием прочности таблеток является величина усилия раздавливания их в приборе.

Конструкция прибора следующая. На массивном основании в верхней части стойки укреплен стакан с градуировочной крышкой. В стакане помещена тарированная специальная пружина и ползун, в нижней части которого находится съемный конический наконечник. При вращении маховика стол с эксцентрично посаженным поворотным диском медленно поднимается и сжимает через таблетку и конический наконечник пружину прибора, тарированную в килограммах. Маховик вращается до тех пор, пока наконечник под действием сжатой пружины не расколется таблетку.

Точная регистрация усилия раскалывания производится по индикатору.

Описанные приборы механизмируют способ определения прочности на давление, однако они не являются автоматическими.

Прибор фирмы «Эрвека» (рис. 46). Он работает полуавтоматически. В этом приборе фиксируется положение таблетки и на шкале автоматически отмечается давление в момент разрушения таблетки. Давление груза на поверхность таблетки передается конусовидным поршнем. Прибор градуирован на 15 кг.

128

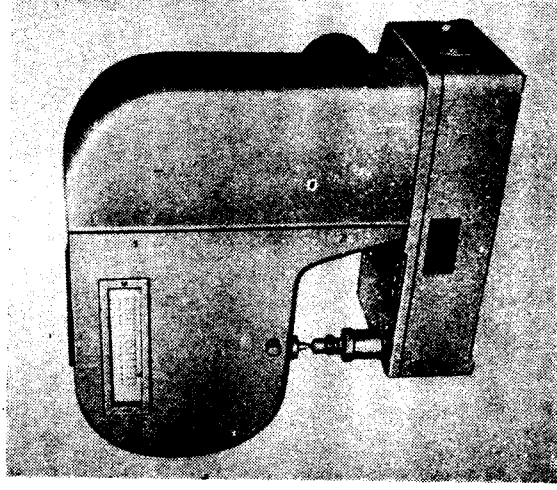


Рис. 46. Прибор фирмы «Эрвека» для определения прочности таблеток.

Прибор Стронг-Кобба. Это пневматический пресс с выступами сверху и внизу прибора. Таблетку помещают на ребро между верхним и нижним выступом и давят на нее путем поднятия и опускания ручки до разрушения таблетки.

На шкале прибора фиксируется показатель давления, оказываемого на таблетку.

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПРОЧНОСТИ ТАБЛЕТОК НА ИСТИРАЕМОСТЬ

Механическая прочность характеризуется также степенью истираемости таблеток. Истираемость наблюдается при упаковке, фасовке и транспортировке, будучи особенно сильной на фасовочных машинах. Признаком истираемости является образование порошковой пыли на таблетках и упаковке.

На некоторых заводах фармацевтической промышленности для оценки прочности таблеток делают пробную проверку, пропускавая таблетки через фасовочную машину «Ротакс».

В основе механизированных способов проверки таблеток на истираемость лежит принцип вращения таблеток в приборе и учет порошка, образовавшегося в результате их истирания.

Для определения прочности таблеток на истираемость предложены два типа истирателей: трубчатые и барабанные. В трубчатых — истирание таблеток производится при их поступательно-возвратном движении, в барабанных — движение таблеток вращательное.

Трубчатый истиратель конструкции Ленинградского химико-фармацевтического института, изготовленный на Ленинградском химико-фармацевтическом заводе, представляет собой систему из 3 трубок длиной 170 мм из оргстекла различного диаметра с сетками для отсева порошка. Под сетками находятся сборники. Число таблеток в трубке — 20, число качаний в минуту — 300, время определения — 3 минуты.

Таблетки можно считать доброкачественными при их истираемости меньше 10%. Предложенные условия истирания оптимальные. Их изменение существенно меняет показатели истираемости. Число качаний отсчитывается по счетчику.

Размеры трубок прибора надо выбирать в зависимости от диаметра таблеток в расчете на коэффициент заполнения 15%.

Соотношения диаметра таблеток, диаметра трубок и числа таблеток приведены в табл. 12.

Таблица 12		
Диаметр таблеток в мм	Диаметр трубки в мм	Число таблеток
6—7	17	20
9	22	20
11—12	30	20

$$n = \frac{C}{V D},$$

где: C — коэффициент, значение которого принято равным 32;

D — внутренний диаметр барабана.

По мнению авторов, трубчатый истиратель имеет преимущества перед барабанным в быстрой обработке, так как истирание в нем происходит сильнее.

Трубчатые истиратели такого типа описаны в зарубежной литературе. Указывается, что диаметр трубок равен 1 дюйму. Рекомендуются число таблеток для проверки в зависимости от их веса 7—150.

Истиратель фирмы «Эрвека» (рис. 47). Это барабан с 12 лопастями. Крышка привинчена гайкой к корпусу.

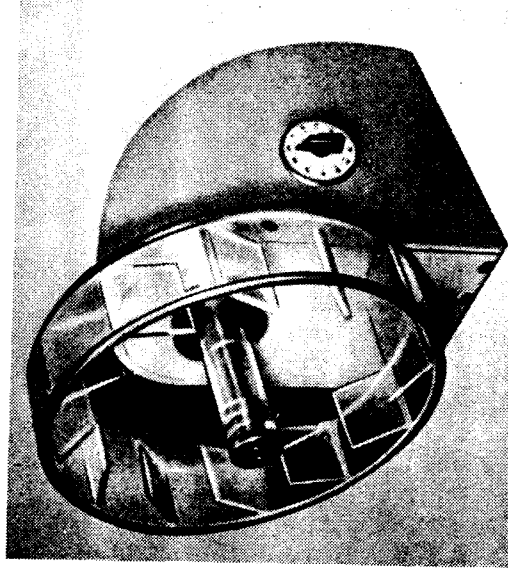


Рис. 47. Истиратель фирмы «Эрвека».

Прибор делает 20 об/мин. Истиратель снабжен часами, которые автоматически выключают прибор по истечении заданного времени испытания.

Метод испытания: отвинчивают гайку и снимают крышку барабана. Испытуемые таблетки (10, 25 или 100 штук) предварительно взвешивают и помещают в барабан. После этого крышку вновь заворачивают. Измерение обычно продолжается 5 минут, что соответствует 100 вращениям барабана. Можно проводить измерение более длительного времени — от 10 до 30 минут. По истечении заданного времени таблетки вынимают из барабана и вновь взвешивают.

Истираемость таблеток вычисляется по формуле:

$$I = \frac{\sigma_n - \sigma_{n'}}{\sigma_n},$$

где σ_n — начальный вес таблеток в граммах;
 $\sigma_{n'}$ — вес таблеток в граммах после истирания.

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПРОЧНОСТИ ПОВЕРХНОСТИ ТАБЛЕТОК

Для испытания прочности поверхности таблеток Sethi применял «Испытатель прочности CEI» (рис. 48) —

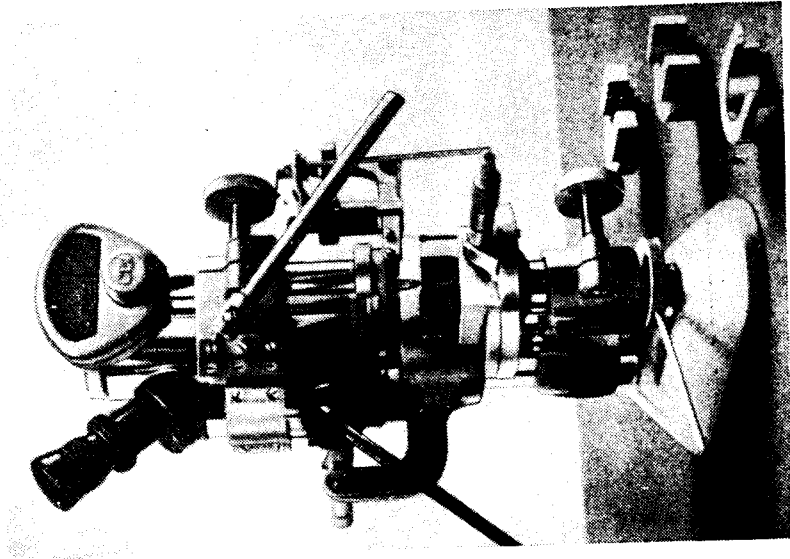


Рис. 48. Микротвердомер CEI.

тисне формочки, специально сделанные: точно по размерам таблеток, что позволяло их фиксировать в положении во время измерения. Службы формочки своей очередь подвержены износу, поэтому они

состоят из следующих основных частей:

атформа для помещения и поддержания образца во время опыта; механизм, который поднимается по вертикальной направляющей.

«микроиндентор» с калиброванной шкалой с делениями 0,002 мм и индикатором, который двигается и указывает на шкалу, которую проникает прессующий механизм.

механизм для измерения; различные механизмы, которыми передается нагрузка на испытательные таблетки; ролик для измерения отпечатка; индикатор, который показывает вес, приложенный к таблетке; весовые гирьки, которые помещаются на поверхность таблеток.

Верхняя поверхность таблеток прессуется в течение 5 секунд; диск, который вращается, вращает рукоятку, которая вращается в течение 5 секунд; диск, который вращается, вращает рукоятку, которая вращается в течение 5 секунд.

На поверхность таблеток вращаются 8 точек и проверяется глубина проникновения шапки в поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.

Шапка указывает на слабую поверхность, которая указывает на сильную поверхность.